

* أحدث الأدوية
* أكثر من 1000 سؤال على نمط الإمتحان الأمريكي مع
الأجوبة و التعليقات
* امتحانات كامران للتدريب و ذلك حسب نمط الإمتحان الأمريكي
* خيار الطالب الأول للإمتحان و الدراسة

katzung & Trevor's
علم الأدوية

الإمتحان و
مراجعة البورد

Anthony J. Trevor
Bertram G. Katzung
Susan B. Masters

علم الأدوية

الامتحان ومراجعة البورد

ترجمة وإعداد

مجموعة من الأطباء

دار المنجد - قسم النشر الطبي

Al Munajed Publishing - Medical Publishing Division

علم الأدوية . الامتحان ومراجعة البورد

جميع الحقوق محفوظة لدار المنجد ©

موافقة وزارة الإعلام في الجمهورية العربية السورية

دار المنجد - قسم النشر الطب Al Munajed Publishing – Medical Publishing Division

دمشق . سورية . هاتف: 6338852 . فاكس: 6328223

صندوق بريد: 50305 . البريد الإلكتروني: munajed@mail.sy

غرافيك: حسان المنجد

الدعم العلمي والتقني: د. محمد فداء ممدوح الهاشمي

الإخراج الفني: رندة عودة

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

«يرفع الله الذين آمنوا منكم والذين أوتوا العلم درجات والله بما تعملون خير»

صدق الله العظيم

«اللهم أكرمنا بنور الفهم، وافتح علينا بمعرفة العلم، وسهّل أخلّاقنا
بالحلم، واجعلنا ممن يستمعون القول فيتبعون أحسنه».

الإهداء

إلى ضياء الحق...

إلى من بعثه الله هدىً ورحمةً للعالمين...

«سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم»

مقدمة المؤلف

بسم الله الرحمن الرحيم

لقد صمم هذا الكتاب ليساعد الطلاب في مراجعة علم الأدوية وفي الإعداد لكل من الدورات الامتحانية وفحوصات البورد، لقد تم مراجعة الطبعة السادسة بشكل دقيق لجعلها أكثر فائدة.

وكما في الطبقات الأولى تم المحافظة على المعايير الدقيقة المستعملة في هذا الكتاب كما هي واردة في كتاب: **Textbook of Basic & Clinical Pharmacology**

استخدمت العديد من الطرق الاستراتيجية لجعل هذه المراجعة أكثر فائدة:

أولاً: تم تجزئة الكتاب إلى مواضيع مستعملة في غالبية الدورات وأمهاات الكتب، وإن غالبية الفصول التمهيدية الرئيسة (مثل فارماكولوجية الجملة العصبية الذاتية والعصبية المركزية) متكاملة مع العلوم الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية.

ثانياً: يظهر كل فصل من الكتاب بشكل واضح مجموعة من الأهداف التي تشكل تحدياً للطلاب أنفسهم خلال دراستها لهذا الكتاب.

ثالثاً: يزود كل فصل بمراجعة مصفرة لمادة البحث الرئيسة. لقد وضعت المحتويات الرئيسة لهذا الكتاب بناءً على تحليل دقيق لمحتويات فحوص البورد بالإضافة لدورات كليات الطب الرئيسة. كذلك تصور الجداول والمخططات الإيضاحية الفروع الرئيسة لكل مجموعة دوائية ورد ذكرها في الكتاب.

رابعاً: إن جداول أسماء الأدوية الهامة موجودة بكل فصل، ويعتبر تمييز اسم الدواء هاماً في فحوصات البورد والفحوص الفصلية. حيث أن تعلم الأسماء الدوائية يجعلها أكثر فائدة بتمييزها إلى أي مجموعة دوائية تنتمي.

خامساً: يتبع كل فصل بأسئلة ممارسة يليها قائمة من الإجابات والشرح. وكذلك تضخم أسئلة تحتاج لتحليل البيانات المعطاة في الجداول أو الأشكال. كذلك فإن غالبية الأسئلة هي من النوع الذي يحتاج إلى جواب واحد وذلك حسب النظام

المتبع في امتحان الـ USMLE. وكذلك توجد قصص في عشرين فصلاً مع أسئلة وإجابات تغطي الطالب مراجعة إضافية واختباراً تمهيدياً لأسئلة علم الأدوية السريري. وجزءاً قليلاً من الأسئلة من النوع التصالبي. ويضم الملحق الثاني والثالث نموذجين امتحانيين، كل منهما يغطي كامل منهاج الأدوية. إن أكثر من 1150 سؤال (مع الإجابات) موجودة في هذا الكتاب.

سأبدأ: الملحق الأول عبارة عن قائمة بأسماء الأدوية الرئيسة التي ترد بشكل متكرر في أسئلة البورد والفحوص الفصليّة مرافقة مع وصف مختصر لخصائصها الهامة. تساعد هذه الطريقة في التعليم أيضاً بشكل مفيد ومماثل لبطاقة التعليم للأدوية (Flash Card) وخصائصها التي ترد في الامتحانات بشكل كثير التواتر.

في الدراسة الدقيقة والمنضبطة من الأهمية متابعة مراجعة المبادئ الأساسية والمعلومات الرئيسة التي تم تعلمها سابقاً. لمساعدة الطلاب بعمل ذلك فلقد اشتملت غالبية الأبحاث على مهارات حفظية مؤلفة من مجموعة أسئلة مرتبطة بمعلومات أعطيت في الفصول السابقة. لقد صممت المهارة الحفظية لتذكر الطلاب بالمبادئ الأساسية التي تم مناقشتها في الفصول الأولى ولتسهيل استيعاب المعلومات الدوائية.

يشتمل هذا الكتاب أيضاً على ملحق صغير عن الطرق الاستراتيجية التي تلخص الوسائل المتبعة لتوفير الوقت لدى مقارنة أي نوع من الأسئلة المتبعة في غالبية الامتحانات. نحن نوصي بأن يستعمل هذا الكتاب مرافقة مع كتاب وأسس وسريريات علم الأدوية (McGraw Hill 2001).

وإن الطالب الذي ينهي ويتم فهم كتاب علم الأدوية: الامتحان ومراجعة البورد سوف يحسن أداؤه بشكل كبير بحيث يتاح له فرصة أداء الامتحانات وسوف يمتلك قدرة ممتازة في علم الأدوية.

وبسبب أن هذا الكتاب قد تم تطويره بشكل مواكب لكتاب أسس وسريريات علم الأدوية، فهو يحتوي على شرح وتفسير للمؤلفين المساهمين في فصول هذا الكتاب. ونحن ندين بعظيم الامتنان لهؤلاء المساهمين ولزملائنا الآخرين ولطلابنا الذين تعلمنا منهم غالبية ما نعرفه حول التعليم.

مقدمة عامة

بسم الله الرحمن الرحيم

توجهت الجهود منذ عدة سنوات باتجاه تعريب الطب الذي شكل خطوة ناجحة في تخريج أطباء على قدر كبير من القدرة والكفاءات.

إن علم الأدوية من العلوم الطبية الهامة جداً لكل من الطبيب الممارس وطلاب الطب، لأنه يعتبر منطلقاً أساسياً في المعالجة الطبية الناجمة لمختلف الحالات المرضية التي تواجه الأطباء.

يشهد علم الأدوية (الفارماكولوجي) تطوراً سريعاً لمواجهة التحديات المرضية الحديثة التي لا تزال تعصف بالبشرية دون وجود علاج شاف لها.

لذلك نشمن عالياً هذا العمل المميز الذي يتيح فرصة الإطلاع ومعرفة أسس وسريريات علم الأدوية بما فيها التطورات الحديثة التي شهدتها في هذا المجال وأخيراً نرجو الله عز وجل أن يكون هذا العمل رافداً من روافد مكتبتنا العربية الطبية ومساهماً في بناء الطبيب العربي المواكب لمستجدات العلوم الطبية والدوائية.

المحتويات

المبادئ الأساسية

- 1 . مقدمة 1
- 2 . التأثيرات الفارماكودينمائية 10
- 3 . الحرائك الفارماكولوجية 20
- 4 . استقلاب الدواء 32
- 5 . تقييم وضبط الأدوية 39

1 . الأدوية العصبية الذاتية

- 6 . مقدمة إلى أدوية الجملة العصبية الذاتية 44
- 7 . الأدوية المفعلة للمستقبلات الكولينية والمثبطة للكولين أستيراز 58
- 8 . حاصرات المستقبل الكوليني ومجندات الكولين أستيراز 68
- 9 . مشابهاة الودي 77
- 10 . حاصرات المستقبلات الأدرنجية 87

2 . الأدوية القلبية الوعائية

- 11 . الأدوية المستخدمة في فرط التوتر الشرياني 98
- 12 . الموسعات الوعائية وعلاج خناق الصدر 109
- 13 . الأدوية المستخدمة في قصور القلب الاحتقاني 119
- 14 . مضادات اللانظميات 130
- 15 . المدرات 143

3 . الأدوية ذات التأثير الهام على العضلات الملساء

- 16 . الهيستامين، السيروتونين، وقلويدات الأروغوت 157
- 17 . الببتيدات الفعالة الوعائية 168

| | |
|-----|--|
| 174 | 18. البروستاغلاندينات وعناصر الاكتفاء الذاتي الأخرى |
| 180 | 19. أكسيد، المعطيات والمثبطات |
| 184 | 20. الموسعات القصبية والأدوية الأخرى المستعملة في الربو القصبي |

V. الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

| | |
|-----|---|
| 195 | 21. مدخل إلى علم أدوية الجملة العصبية المركزية |
| 204 | 22. الأدوية المنومة المركنة |
| 212 | 23. الكحول |
| 219 | 24. الأدوية المضادة للصرع |
| 228 | 25. التخدير العام |
| 238 | 26. المخدرات الموضعية |
| 244 | 27. الرخيات العضلية الهيكلية |
| 252 | 28. الأدوية المستعملة في داء باركنسون واضطرابات الحركة الأخرى |
| 260 | 29. الأدوية المضادة للذهان والليثيوم |
| 268 | 30. مضادات الاكتئاب |
| 278 | 31. المسكنات الأفيونية ومعاكساتها |
| 297 | 32. إساءة استعمال الأدوية |

VI. الأدوية ذات التأثير الهامة على الدم، الالتهاب والتقرس

| | |
|-----|--|
| 296 | 33. الأدوية المستعملة في فقر الدم وعوامل النمو المكونة للدم |
| 304 | 34. الأدوية المستعملة في اضطراب تخثر الدم |
| 314 | 35. الأدوية المستعملة في معالجة فرط شحمة الدم |
| 322 | 36. الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية والاسيتامينوفين والأدوية المستعملة في التقرس |

VII. أدوية الغدد الصم

| | |
|-----|---|
| 331 | 37. الهرمونات النخامية ما تحت النخامية |
| 336 | 38. أدوية الدرق ومضادات الدرق |
| 343 | 39. الستيرويدات القشرية ومعاكساتها |
| 349 | 40. الهرمونات التناسلية ومثبطاتها |
| 359 | 41. الهرمونات البنكرياسية، العوامل المضادة للسكري وأدوية فرط سكر الدم |
| 368 | 42. الأدوية التي تؤثر على العظام وتوازن الدموي للمعادن |

VIII. أدوية المعالجة الكيميائية

| | |
|-----|--|
| 374 | 43. صادرات البيتا لأكتام ومثبطات تركيب جدار الخلية الأخرى |
| 385 | 44. انكلورافينيكول، التتراسيكلينات، الجانثاميسين، كلينداميسين، سترپتوغرامينات، لاينزوليد |
| 394 | 45. Aminoglycosides |
| 402 | 46. Sulfonamides, Trimethoprim 6Fluoroquinolones |
| 411 | 47. الأدوية المضادة للمتفطرات |
| 419 | 48. الأدوية المضادة للفطور |
| 427 | 49. الوقاية والمعالجة الكيميائية المضادة للفيروسات |
| 439 | 50. العوامل المضادة للجراثيم المتشرقة والمطهرات البولية |
| 447 | 51. الاستعمال السريري للصادات |
| 455 | 52. المبادئ الأساسية في المعالجة الكيميائية ضد الطفيليات |
| 460 | 53. أدوية الأولي |
| 468 | 54. الأدوية المضادة للديدان |
| 476 | 55. المعالجة الكيميائية لسرطان |
| 491 | 56. علم الأدوية المناعية |

IX. علم السموم

| | |
|-----|--------------------------------|
| 504 | 57. مدخل على علم السموم |
| 510 | 58. المعادن الثقيلة |
| 517 | 59. تدبير المريض المتسمم |

X. مواضيع خاصة

| | |
|-----|--|
| 525 | 60. الأدوية المستعملة في اضطرابات السبيل الهضمي |
| 530 | 61. التداخلات الدوائية |
| 538 | 62. اللقاحات، الخلوولينات المناعية ومركبات بيولوجية أخرى |
| 542 | 63. الأعشاب الطبية والمستحضرات الغذائية |
| 550 | الملحق I. قائمة بأسماء الأدوية |
| 564 | الملحق II. امتحان 1 |
| 584 | الملحق III. امتحان 2 |
| 603 | الملحق IV. الطرق الاستراتيجية لتحسين الأداء الامتحاني |
| 607 | التفهرس |

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- التنبؤ بالسهولة النسبية لنفاذية حمض أو أساس ضعيف وذلك انطلاقاً من معرفتك لقيمة pK_a الدواء و pH الوسط.
- تعداد ومناقشة الطرق الشائعة لإعطاء وطرّح الدواء.
- رسم المخططات التي تبين المستويات الدموية للدواء بالنسبة للزمن، وذلك للأدوية التي تخضع للإطراح من الدرجة صفر ولتلك التي تخضع للإطراح من الدرجة الأولى.

احفظ التعاريف التالية:

| الجدول 1-1: تعاريف | |
|--|--|
| المصطلح | التعريف |
| علم الأدوية | دراسة التفاعلات المتبادلة بين المواد الكيميائية الأجهزة العضوية الحية |
| الأدوية | مواد تؤثر على الأجهزة العضوية الحية، وذلك على المستوى الكيميائي (الجزيئي) |
| مستقبلات الأدوية | المكونات الجزيئية للجسم يتفاعل معها الدواء ليحدث تأثيراته |
| علم الأدوية السريري | دراسة الأدوية المستخدمة لتشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها |
| علم السموم | دراسة التأثيرات الغير مرغوب فيها للمواد الكيميائية على الجسم، وهو يعتبر جزءاً من علم الأدوية. وبالإضافة لدراسة التأثيرات الضارة للعقاقير العلاجية على الأشخاص فإن علم السموم يتعامل أيضاً مع التأثيرات التي تحدثها الملوثات الصناعية والسموم الطبيعية بنوعها العضوي واللاعضوي. وغيرها من المواد الكيميائية الأخرى وذلك على الكائنات الحية الأخرى وعلى البيئة |
| دراسة فعل العقاقير (التأثيرات الفارماكوديناميكية) Pharmacodynamics | دراسة أفعال الدواء على الجسم، ويشمل ذلك التفاعل مع المستقبلات، ظاهرة الجرعة - الاستجابة، وآليات التأثير العلاجية والسمية للأدوية |
| الحرائك الدوائية Pharmacokinetics | دراسة أفعال الجسم على الدواء، ويشمل ذلك الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، والإطراح. إن التخلص من الدواء يمكن أن يتم إما بواسطة استقلابه أو إطراره، إن $biodisposition$ هو مصطلح يُستخدم أحياناً لشرح عمليات الاستقلاب والإطراح |

بعض المفاهيم:

٨. طبيعة الأدوية:

١. الوزن الجزيئي (MW) molecular weight: يتراوح حجم الأدوية الشائع استخدامها من 2MW (الليثيوم) إلى أكثر من 50,000 MW (الأنزيمات الحاملة للخلقة). إلا أن غالبية الأدوية لها أوزان جزيئية تتراوح بين 100 و1000.
2. الروابط ما بين الأدوية والمستقبلات: ترتبط الأدوية بالمستقبلات عبر العديد من الروابط الكيميائية. وهذه الروابط تشتمل على الروابط التساهمية covalent bonds القوية جداً (والتي عادة ما ينتج عنها أفعال لا عكوسة)، والروابط الكهربائية الساكنة وهي أضعف نوعاً من سابقتهما (مثلاً الرابطة ما بين الشاردة الموجبة والسالبة)، والروابط الأضعف من ذلك بكثير (وهي الرابطة π - وحيينية، رابطة فان دير فالس van der waals، والروابط الكارهة للماء hydrophobic bonds).

B. حركة الأدوية في الجسم: متى يصل الدواء إلى مستقبلائه ويحدث تأثيره الحيوي، فإن على جزئي الدواء

(وليكن مثلاً مركب بنزوديازيبيني) أن ينتقل من مكان إعطائه (مثلاً السبيل الهضمي) إلى مكان تأثيره (الدماغ).

1. النفاذية Permeation: إن النفاذية هي حركة جزيئات الدواء إلى وضمن البيئة الحيوية، وهي تشمل عدة عمليات أهمها:

a. الانتشار في الماء: وهو حركة الجزيئات عبر المسافات المائية الخارج خلوية والداخل خلوية، وتحوي أغشية معظم الشعريات الدموية على مسامات صغيرة مملوءة بالماء تسمح بالانتشار المائي للجزيئات التي تصل بعجمها إلى حجم البروتينات الصغيرة وذلك ما بين الدم والمسافة خارج الخلوية، إن هذه العملية تتم بصورة منفعة Passive وفقاً لقانون فيك Fick (انظر لاحقاً).

b. الانتشار في الدم: هو حركة الجزيئات عبر الأغشية الدسمة وغيرها من البنى الدسمة.

c. النقل عبر حوامل خاصة: يمكن للأدوية أن تنقل عبر الحواجز بواسطة آليات تتيح نقل مواد داخلية المنشأ متشابهة مثل حوامل الأحماض الأمينية في الحاجز الدموي الدماغي وحوامل الأحماض الضعيفة في الأنبوب الكلوي، وعلى عكس الانتشار المائي والدم، فإن النقل عبر الحوامل لا يخضع لقانون فيك وهو ذو سعة محددة، إن المشبطات الانتقائية لهذه الحوامل يمكن أن تكون ذات قيمة سريرية، فمثلاً يستخدم البرونيسيد لزيادة إطرأح حمض البول في حالة التقرس وذلك لأنه يثبط نقل حمض البول، كما يثبط أيضاً نقل البسلسين وغيرها من الحموض الضعيفة. إن الجزيئات الناقلة من عائلة البروتين السكري P (دالتي عرفت سابقاً على أنها أحد أسباب المقاومة على أدوية السرطان) قد وجدت مؤخراً في ظهارة السبيل الهضمي ويبدو أنها مسؤولة عن طرد أدوية معينة إلى الفم المعوية.

d. الالتقام الخلوي واللفظ الخلوي: يحدث الالتقام الخلوي عبر الارتباط بمركبات خاصة (مستقبلات)، على أغشية الخلايا، ومن ثم يصار إلى إدخال المواد عبر انغماد تلك المنطقة من الغشاء، ثم يتم تحرير مكونات الحويصل الناتج إلى سيتوبلازم الخلية. ويتيح الالتقام الخلوي دخول مواد كيميائية كبيرة جداً أو مواد غير منحلة بالدم، فعلى سبيل المثال يمكن لجزيئات كبيرة مثل البيبتيدات أن تدخل الخلايا عبر هذه الآلية، وإن المواد الأصغر حجماً والقطبية مثل فيتامين B₁₂ والحديد ترتبط مع بروتينات نوعية B₁₂ مع العامل الداخلي والحديد مع الترانسفيرين، وتدخل هذه المركبات الخلايا بهذه الآلية. أما اللفظ الخلوي فهو العملية العكسية، أي لفظ المواد المحاطة ضمن الغشاء خارج الخلية.

2. قانون فيك في الانتشار: يتبأ قانون فيك Fick's law بسرعة حركة الجزيئات عبر حاجز ما، ويستخدم لحساب هذه السرعة كل من مدروج التركيز (C₁ - C₂) ومكافئ النفاذية للدواء ومساحة ومساحة الغشاء الحاجز، كمايلي:

$$(1) \quad \text{السرعة} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{مكافئ النفاذية}}{\text{المساحة}} \times \text{المساحة}$$

إن انتشار الدواء يكون أسرع عندما يتم في أعضاء ذات سطح واسع مثل الأمعاء الدقيقة منه عندما يتم في أعضاء ذات سطوح امتصاص صغيرة كالمعدة مثلاً. كما أن امتصاص الدواء يكون أسرع عندما يتم من أعضاء ذات حواجز غشائية رقيقة كالرئة منه عندما يتم عبر حواجز سمكية كالجلد مثلاً.

3. حلولية الأدوية في الماء والدم:

a. الانتشار في الماء: إن قابلية انحلال الدواء في الماء غالباً ما تعتمد على الشحنة الكهربائية الساكنة للجزيئي (درجة تشرد، أو قطبيته). وذلك لأن جزيئات الماء تتصرف كثنائيات أقطاب وهي تتجذب إلى جزيئات الدواء المشحونة مشكلة غلافاً مائياً حولها، وعلى العكس من ذلك فإن قابلية انحلال الجزيئي في الدم تتناسب عكسياً مع مقدار شحنته.

b. الانتشار عبر الدم: إن العديد من الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة، لذلك فإن pH الوسط تحدد كمية الجزء المشحون (المتشرد) من الجزيئات نسبة للجزء غير المشحون (غير متشرد). وإذا ما علم كل من pK_a للدواء و pH الوسط، فإنه يمكننا أن نتبأ بكمية الجزيئات المشحونة وذلك باستخدام معادلة هندرسن - هسليباخ:

$$(2) \quad \text{pH} - \text{PK}_a = \lg \left[\frac{\text{الشكل المرتبط بالبروتون}}{\text{الشكل غير المرتبط بالبروتون}} \right]$$

إن هذا الشكل من المعادلة يمكن تطبيقه على كل من الحموض والأسس.
c. تشرد الحموض والأسس الضعيفة: تصبح الأسس الضعيفة مشردة وبالتالي أكثر قطبية وأكثر انحلالاً في الماء عندما تترافق مع شوارد الهيدروجين. أما الحموض الضعيفة فهي تكون غير مشردة وبالتالي أقل انحلالية في الماء عندما تترافق مع شوارد الهيدروجين.
وإن المعادلات التالية تلخص لنا هذه الحقائق:

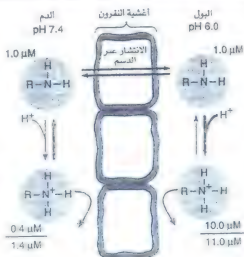


تصبح علاقة هندرسن - هيسلباخ هامة سريرياً عندما نحتاج لتسريع أطراح الأدوية عبر الكلية كما في حالة تناول جرعة زائدة مثلاً. إن معظم الأدوية يتم رشحها عبر الكلى الكلوية دون قيود، إلا أن الأدوية المنحلة في الدم سرعان ما يعاد امتصاصها من البول الذي يجري في الأنابيب البولي. وعندما يتناول المريض جرعة زائدة من دواء هو عبارة عن حمض ضعيف، فإننا يمكن أن نسرّع من انطراحه عبر قلوثة البول، بإعطاء البيكربونات مثلاً. والسبب يكمن في أن الحمض الضعيف يتفكك إلى شكله المشحون والتقطبي في المحلول القلوي، وهذا الشكل لا يمكنه أن ينتشر بسهولة عائداً من الأنابيب الكلوي إلى الدم. وبالعكس، يمكننا تسريع طرح أساس ضعيف عبر تحميض البول، مثلاً عبر إعطاء كلور الأمونيوم (الشكل 1-1).

c. امتصاص الأدوية:

1. طرق إعطاء الدواء: عادة ما تدخل الأدوية إلى الجسم من أمكنة بعيدة عن النسيج أو العضو المستهدف وبالتالي فهي تحتاج لأن تنقل بواسطة الدوران إلى مكان التأثير المستهدف، ولكي يدخل الدواء إلى الدوران فإنه يجب أن يمتص من مكان إعطائه (ما لم يحقن الدواء مباشرة في الدوران الدموي) إلى الدوران الدموي. وتعتمد سرعة ونسبة الامتصاص على طريقة إعطاء الدواء. وحقيقة الأمر أن الجزء الذي يمتص من بعض الأدوية إلى الدوران قد لا يكون إلا جزءاً صغيراً فقط من الجرعة المعطاة عندما

الشكل 1-1: إن الاحتجاز (Trapping) هي طريقة لتسريع انطراح الدواء. ولأن الشكل غير المشرد ينتشر بثبات عبر الحواجز الدسمة للنفرون، فإن هذا الشكل سيتوازن وقد يصل إلى تراكيز متساوية بيمين الدم والبول، أما الشكل المشرد فلن ينع له ذلك وإن تشكل شوارد الهيدروجين سوف يتم في الدم والبول وفقاً لمعادلة هندرسن - هيسلباخ. ولقد استخدم *pyrimethamine* هنا كمثال وهو حمض ضعيف تبلغ قيمة pK_a له 7. وفي قيمة pH مماثلة لتلك التي يتمتع بها الدم، فإن 0.4 ميكرومول فقط من الأصناف المترافقة مع شوارد هيدروجين سوف تتوفر مقابل كل 1 ميكرومول من الشكل الغير مترافق مع شوارد هيدروجين. وإن التركيز الكلبي في الدم سيكون إذاً 1.4 ميكرومول/ل فيما لو كان تركيز الشكل غير المترافق مع شوارد هيدروجين يساوي 1 ميكرومول/ل. أما في البول ذو pH التي تساوي 6، فإن 10 ميكرومول من الشكل المشرد غير قابل للانتشار سيكون موجوداً مقابل كل 1 ميكرومول من الشكل القابل للانتشار وغير مترافق مع شوارد هيدروجين ولذلك فإن التركيز الكلبي (II) (ميكرومول/ل) قد يكون ثمانية أصناف التركيز الدموي.



عندما يعطى عبر طرق معينة. وإن الكمية الممتصة مقسومة على الكمية المعلقة من الدواء تشكل ما يعرف بالجاهزية الحيوية *bioavailability* لهذا الدواء.

a. الطريق الفموي: إن الطريق الفموي هو الطريق الأكثر ملائمة للمريض، إلا أن امتصاص الدواء قد يكون أبطأ وأقل اكتمالاً مما لو أعطي هذا الدواء بالطرق الوريدية، وإن الأدوية المتأولة تكون عرضة إلى ما يسمى تأثير العبور. الأول *First-Pass effect*، والذي يستلزم به قدر كبير من الدواء في جدار الأمعاء وفي الكبد قبل أن يصل إلى الدوران الجهازى. ومن هنا تملك بعض الأدوية جاهزية حيوية منخفضة عندما تعطى عن طريق الفم.

b. الطريق الوريدي: يوفر الطريق الوريدي امتصاصاً فورياً وكاملاً (وحسب التعريف تكون جاهزيته الحيوية 100%). إلا أنه يمكن لهذا الطريق أن يكون أكثر خطورة وذلك يعود إلى المستويات الدموية العالية في الدم فيما لو كان إعطاؤه سريعاً جداً.

c. الطريق العضلي: إن امتصاص الدواء من مكان الحقن العضلي غالباً (ولكن ليس دائماً) أسرع بالعرضة اكتمالاً وبالتالي جاهزته الحيوية) مما يحدث لدى إعطاء الدواء فمواً. ويمكن بهذه الطريقة إعطاء حجوم كبيرة (مثلاً أكثر من 5 مل في كل إليه)، وباستخدامنا لهذا الطريق فإننا نتجنب الاستقلاب بالعبور الأولي.

d. الطريق تحت الجلدي: يوفر الطريق تحت الجلد امتصاصاً أبطأ من الطريق العضلي. إلا أنه أقل ملائمة عندما نريد حقن جرعات بحجوم كبيرة على شكله دفعة *bolus*. كما أن هذه الطريقة تجنب استقلاب الدواء عبر تأثير المرور الأول.

e. طريق، باطن الخد وتحت اللسان: يسمح طريق باطن الخد (في الجيب ما بين اللثة واللجنة). بالامتصاص المباشر إلى الدوران الوريدي الجهازى وبالتالي تجاوز الدوران الكبدي البابى وكذلك تجاوز الاستقلاب بالعبور الأولي. قد يكون هذا الطريق أما سريعاً أو بطيئاً.

f. طريق المستقيم (التحاميل): يوفر الطريق المستقيمي تجنباً جزئياً لتأثير العبور الأولي (ليس تاماً كما في الطريق تحت اللسان). ويفضل هذا الطريق على الطريقين تحت اللسان وباطن الخد عندما نريد حقن كميات كبيرة من الدواء وكذلك نحقق الأدوية ذات الطعم غير المستساغ. ويمكن لبعض الأدوية أن تسبب تخريشاً كبيراً عندما تعطى عبر المستقيم.

g. الاستنشاق: في حالات الأمراض التنفسية يوفر الاستنشاق طريقاً يؤمن إيصال الدواء أقرب ما يمكن للنسج الهدف. وغالباً ما يوفر هذا الطريق امتصاصاً سريعاً بسبب المساحة السطحية الكبيرة المتوفرة.

h. التطبيق الموضعي: يشتمل التطبيق الموضعي تطبيق الدواء على الجلد أو على الأغشية المخاطية للعين والأنف والحلق والطرق الهوائية والمهبل وذلك بقية الحصول على تأثير موضعي. وتتفاوت سرعة الامتصاص تبعاً لمنطقة التطبيق وتركيبية الدواء، إلا أنها عادة ما تكون أبطأ من أي طريقة من الطرق التي ذكرت سابقاً.

i. عبر الجلد *Transdermal*: تعني تطبيق الدواء على الجلد ابتداءً تأثيراته/الجهازية. وعادةً ما يكون الامتصاص بطيئاً جداً، إلا أننا نتجنب العبور الأولي.

D. توزيع الأدوية:

1. العوامل المؤثرة على توزيع الدواء: يعتمد توزيع *distribution* الدواء إلى التسنج على العوامل التالية:

a. حجم العضو: إن حجم العضو يحدد مدرج التركيز بين الدم وهذا العضو. فعلى سبيل المثال، يمكن للعضلات الهيكلية أن تأخذ كمية ضخمة من الدواء وذلك لأن التركيز في النسيج العضلي يبقى منخفضاً (وبالتالي يكون المدرج ما بين الدم وهذا النسيج مرتفعاً) ويبقى ذلك صحيحاً حتى بعد نقل كمية ضخمة نسبياً من الدواء، وكل هذا ناجم عن أن العضلات الهيكلية هي عضو كبير جداً. وعلى العكس من ذلك فإن الدماغ عضو أصغر وبالتالي فإن توزيع كميات أصغر من الدواء إليه فسترتفع تركيز ذلك الدواء في هذا النسيج إلى مستوى يجعل مدرج التركيز بين النسيج الدماغى والدم صفراً، مما يمنع نسيج الدماغ من أخذ كميات أكبر من هذا الدواء.

b. الصبيب الدموي: إن الصبيب الشرياني إلى النسيج عامل عام في تحديد سرعة التعلق للدواء، إلا أن الصبيب الدموي قد لا يؤثر على كمية الدواء في النسيج عند الوصول لحالة الثبات *(Steady state)*. ونتيجة لذلك فإن التسنج الفنية التروية (مثل الدماغ، القلب، الكلى، الأعضاء الحشوية) سوف تحقق تراكيز أعلى للدواء في نسجها مما سيحدث في نسج الأعضاء قليلة التروية (مثل النسيج الدهنى والعظم). وإذا ما تم إطرار الدواء بسرعة، فإن تركيزه في النسيج قليلة التروية قد لا يرتفع أبداً إلى مستويات هامة.

c. قابلية الانحلال: إن قابلية انحلال الدواء في النسيج تؤثر على تركيز هذا الدواء في السائل خارج الخلوي المحيط بالأوعية الدموية، فإذا كان الدواء قابلاً للانحلال إلى درجة كبيرة في الخلايا، فإن تركيزه في المسافة خارج خلوية حول الأوعية سيكون أقل وبالتالي تسهل عملية انتشاره من الأوعية إلى النسيج في المسافة خارج وعائية. فعلى سبيل المثال، يكون محتوى بعض الأعضاء من النسم كبيراً (الدماغ وأحد

عنها). وبالتالي فإن هذا العنصر بإمكانه حل تراكمه حل عالية من الأدوية المتصلة بالدم. ومن هنا فإن مخدراً شديداً الذوبان في الدم سوف ينتقل من الدم إلى النسيج الدماغي بشكل أكبر من انتقال دواء آخر ذو انحلالية أقل في الدم.

3. **الارتباط Binding:** إن ارتباط الدواء مع جزيئات كبيرة في الدم أو في الحيز النسيجي سيعمل على زيادة تركيز الدواء في هذا الحيز. فمثلاً، يرتبط الوارفارين بقوة مع البومين البلازما مما يحدد انتشار الوارفارين إلى خارج الحيز الوعائي. وعلى العكس من ذلك فإن الكلوروكين يرتبط بقوة مع بروتينات النسيج مما يسبب انخفاضاً كبيراً في تركيز الكلوروكين في البلازما.
2. **حجم التوزيع الظاهري:** إن الحجم الظاهري للتوزيع (V_d) هو عامل هام في حركات الدواء وهو يعكس العوامل السابقة والتي تحدد توزع الدواء في الجسم. ويربط V_d ما بين كمية الدواء في الجسم وتركيزه في البلازما (انظر الفصل 3 والجدول 1-2).

E. **استقلاب الدواء:** يُنهي استقلاب الدواء تأثيره في بعض الأحيان. إلا أن التأثيرات الأخرى لاستقلاب الدواء هي عامة أيضاً. ويتم استقلاب بعض الأدوية حين تمضي فمياً قبل أن تدخل إلى الدوران الجهازى. وأقدمت الإشارة مسبقاً إلى هذا الاستقلاب بالعبور الأولي **First-pass metabolism** على أنه أحد أسباب انخفاض التوافر الحيوي للدواء. وهناك أدوية أخرى تعطى على شكل ملاحق أدوية **prodrugs** غير فعالة ويجب أن يتم استقلابها لتتحول إلى أدوية فعالة. ثم هناك بعض الأدوية لا يتم استقلابها على الإطلاق وبالتالي لا يتم التخلص من تأثيرها إلا بعد إخراجها.

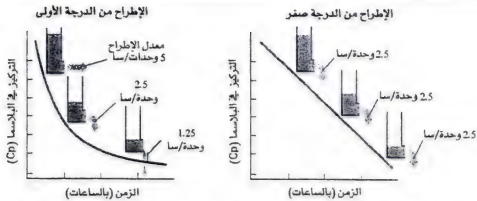
1. **الاستقلاب كالتية لإنهاء فعل الدواء:** يتم إنهاء فعل العديد من الأدوية (ومنها الفينوثيازينات) قبل أن تطرح وذلك لأنها تستقلب إلى مشتقات غير فعالة بيولوجياً.
2. **الاستقلاب كالتية لتنشيط الأدوية:** إن ملاحق الدواء **Prodrugs** (مثل ليفو دوپا، باراثيون) تكون غير فعالة عند إعطائها ويجب أن تستقلب في الجسم حتى تصبح فعالة. وأن العديد من الأدوية تكون فعالة عند إعطائها كما تكون مستقيباتها فعالة أيضاً. وكمثال على ذلك البنزوديازيبينات.
3. **التخلص من الدواء دون استقلابه:** هناك بعض الأدوية (مثل الليثيوم) لا تخضع لأي تعديل في الجسم يستمر في ممارسة تأثيرها حتى تطرح في الجسم.

F. **التخلص من الدواء Elimination of drugs:** إن كلاً من الجرعة وسرعة التخلص من الدواء (وهو اختفاء الجزيئي الفعال من المجرى الدموي أو من الجسم) يحددان مدة تأثير معظم الأدوية. لذلك فإن معرفة تغير التركيز في البلازما مع مرور الوقت أمر مهم في عملية التنبؤ بشدة ومدة تأثير معظم الأدوية. ملاحظة: إن التخلص من الدواء ليس له نفس معنى **إخراج الدواء excretion**: فالدواء يمكن أن يتم التخلص منه عبر استقلابه وذلك قبل فترة طويلة من إخراج الجزيئات من الجسم. كما أنه بالنسبة للأدوية ذات المستقلبات الفعالة (مثل ديازيبام) فإن التخلص من الجزيئي الأم عبر استقلابه غير مرادف لإنهاء فعل الدواء **termination of action**. أما بالنسبة للأدوية التي لا يتم استقلابها، فإن طرح الدواء هو طريقة للتخلص منها. وهناك فئة من الأدوية ترتبط بشكل غير عكوس مع مستقبلاتها. وبالتالي فإن اختفاء هذه الأدوية من الدم لا يعني توقف فعل الدواء: وهذه الأدوية قد يكون لها أفعال مديدة جداً. فعلى سبيل المثال يتم تخليص مجرى الدم من **phenoxybenzamine** خلال ساعة أو أقل من إعطائه، إلا أن تأثيره يدوم لمدة 48 ساعة، وهذا الدواء هو عبارة عن مثبط غير عكوس لمستقبلات ألفا الأدرينرجية.

1. **التخلص من الدواء وفقاً لمبدأ الدرجة الأولى first-order elimination:** إن مصطلح **التخلص من الدواء وفقاً لمبدأ الدرجة الأولى** يعني أن سرعة التخلص من الدواء تتناسب طردياً مع تركيزه، أي أنه كلما كان التركيز أكبر كلما كانت كمية الدواء التي يتم التخلص منها أكبر في وحدة الزمن. ونتيجة لذلك ينقص تركيز الدواء في البلازما بشكل أسي **exponentially** مع مرور الزمن (الشكل 1-2، إلى اليسار). وهذه الأدوية تتميز بنصف عمر إخراجي **half-life of elimination** ثابت بغض النظر عن كمية الدواء في

الجدول 1-2: القيم الوسيطة لبعض الأحجام الفيزيائية داخل جسم الإنسان البالغ.

| الحيز | الحجم (لتر/كغ) |
|------------------|----------------|
| البلازما | 0.04 |
| الدم | 0.08 |
| ماء خلايا | 0.2 |
| ماء النسيج النقي | 0.6 |
| الدواء | 0.2-0.35 |



الشكل 1-2: مقارنة بين الدرجة الأولى والدرجة صفر في التخلص من الدواء. فالنسبة للأدوية ذات المركبات من الدرجة الأولى (الشكل الأيسر)، فإن سرعة التخلص من الدواء تتناسب مع تركيزه. في حين يبدأ الدرجة صفر (الشكل الأيمن)، فإن السرعة تكون ثابتة ولا علاقة لها بالتركيز.

الجسم. وإن تركيز هذا الدواء في الدم سينخفض بمقدار 50% مع كل انقضاء لزم يساوي نصف العمر الحيوي لهذا الدواء. ويبدى معظم الأدوية المستخدمة سريراً حركيات الدرجة الأولى.

2. التخلص من الدواء وفقاً لبدا الدرجة صفر: يشير هذا المصطلح إلى أن سرعة التخلص من الدواء ثابتة بغض النظر عن التركيز (الشكل 1-2 الرسم الأيمن). وهناك قلة من الأدوية تصل آليات التخلص منها إلى حد الإشباع حتى بالتركيزات المخفضة للدواء في البلازما. ونجد مثل هذه الحالة باستعمال الإيثانول (على مدى معظم مجال تركيزه البلازمي) والفينيتوين والأسبرين بالتركيزات العلاجية العالية أو السمية.

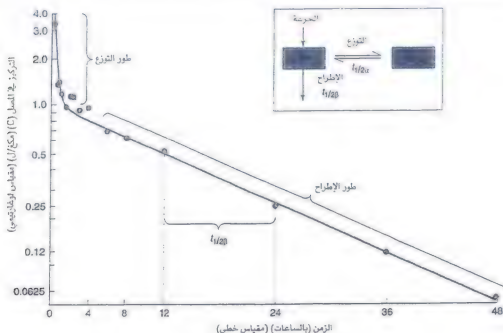
G. نماذج الحرائك الفارماكولوجية:

1. التوزيع عديد القطاعات: بعد الامتصاص، تخضع العديد من الأدوية إلى طور توزع باكراً يليه طور أبطأ للتخلص من الدواء. ويعبر عن ذلك رياضياً بنموذج القطاعات كما هو مبين في الشكل 1-3. (لاحظ أن كل طور مترافق مع نصف عمر مميز: $t_{1/2\alpha}$ للطور الأول، $t_{1/2\beta}$ للطور الثاني).
2. التوزيع وحيد القطاع: هناك قلة من الأدوية تنصرف وكأنها تتوزع إلى قطاع واحد فقط (كما لو أنها محددة بالحيز الوعائي مثلاً). وهناك أدوية أخرى لها أنماط توزع أكثر تعقيداً تتطلب أكثر من قطاعين وتتطلب حساباً رياضياً دقيقاً.

أسئلة:

توجيهات: إن كلاً من المبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متممات للمبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. احضر طفل عمره 3 سنوات إلى قسم الإسعاف مباشرة عقب تناوله جرعة مفرطة من البروميثازين (مضاد هستامين). إن البروميثازين هو أساس ضعيف تبلغ قيمته pK_a له 9.1، وهو قادر على دخول معظم النسج، بما فيها الدماغ. بالفحص الفيزيائي: سرعة القلب 100/د، ضغط الدم 60/110 ملم ز، وسرعة التنفس 20/د. في هذه الحالة من تناول جرعة مفرطة من البروميثازين.
 - (A) يمكن تسريع الإطراح البولي عبر إعطاء NH_4Cl
 - (B) يمكن تسريع الإطراح البولي عبر إعطاء $NaHCO_3$
 - (C) سوف يتشرد القسم الأكبر من الدواء في pH أكثر من pH المعدة.
 - (D) إن امتصاص هذا الدواء من المعدة أسرع من امتصاصه من الأمعاء الدقيقة
 - (E) إن التحال الدموي هو المعالجة لفعالة الوحيدة
2. كل مما سيأتي هي آليات عامة لتنفيذ الدواء ماعدا:
 - (A) الانتشار في الوسط المائي
 - (B) الحلمة hydrolysis المائية
 - (C) الانتشار في الوسط الدهني
 - (D) الالتقام الخلوي أو اللفظ الخلوي
 - (E) النقل بواسطة حوامل خاصة



1-3

الشكل 1-3: منحنى التركيز المصلّي نسبة للزمن بعد إعطاء كلور يايزيكسيد (elkordinazepoxide) كدفعه وريدية. ولقد رسمت العمليات التجريبية على مقياس شبه لوغاريتمي على شكل دوائر سوداء. يتبع هذا الدواء حركيات الدرجة الأولى، ويبدو أنه يحتل حيزين اثنين. إن القسم الأول من منحنى البيانات يمثل طور التوزع، حيث يصل الدواء لحالة التوازن بين الحيز الدموي والحيز النسيجي. وإن الجزء الخطي من المنحنى يمثل طور التخلص من الدواء. ويمكن استخلاص نصف عمر التخلص من الدواء ($t_{1/2}$) من الشكل عبر قياس الزمن بين أي قيمتين للتركيز الدواء في البلازما تكون قيمة إحداها ضعف الأخرى كما هو مبين في الشكل.

3. يجري تقييم مريض في عيادة الربو يشكو من قصة هجمات من السعال والوزيز وضيق لتنفس وهناك عدة أدوية وطرق مختلفة لإعطاء الدواء يمكن أخذها بعين الاعتبار. أي من العبارات التالية حول طرق إدخال الدواء هي الأصح؟

- إن المستويات الدموية للدواء غالباً ما ترتفع ببطء أكثر لدى إعطائها عبر الحقن العضلي مما لو أعطيت عن طريق الفم
- إن تأثير «البور الأولي» هو نتيجة استقلاب الدواء بعد إعطائه وقبل دخوله إلى الدوران الجهازي.
- إن إعطاء الأدوية المضادة للربو عبر الرذاذ المستنشق inhaled aerosol عادة ما يترافق مع تأثيرات جانبية أكثر مما لو أعطيت عن طريق الفم
- إن الجاهزية الحيوية لمعظم الأدوية هو أكبر لدى إعطائها بالطريق المستقيمي (تحاميل) مقارنة مع إعطائها تحت اللسان
- إن إعطاء الدواء عبر لصاقة على الجلد هو غالباً أسرع تأثيراً إلا أنه يترافق مع استقلاب بالعبور الأولى مصورة أكبر من الإعطاء الفموي

4. إن الأسبرين حمض ضعيف ذو pK_a تساوي 3.5، فاي الأرقام التالية تمثل النسبة الصحيحة من جرعة الأسبرين التي تكون على شكل قابل للامتصاص في الدم ضمن pH المعدة والذي تبلغ 2.5؟

- 1%
- 10%
- 50%
- 90%
- 99%

5. إذا كان تركيز دواء ما ينخفض وفقاً لحركيات الدرجة الأولى، فإن ذلك يعني

- أنه لا يوجد سبيل استقلابي واحد فقط لمطرخ الدواء
- أن العمر النصفي يبقى نفسه بغض النظر عن التراكيز البلاسمية

- (C) إن الدواء يستقلب بشكل أساسي في الكبد بعد إعطائه عن طريق الفم وجاهزيته الحيوية منخفضة
(D) إن سرعة التخلص من الدواء متناسبة مع سرعة إعطائه
(E) إن الدواء لا يتوزع خارج الجهاز الهضمي

6. فيما يتعلق بإنهاء فعل الدواء:

- (A) يجب إطرار الأدوية من الجسم حتى يتم إنهاء فعلها
(B) إن استقلاب الدواء يزيد دوماً من قابلية انحلاله في الماء
(C) إن استقلاب الدواء يؤدي على الدوام إلى إزالة فعله الدوائي
(D) إن الاستقلاب الكبدي والإطرار الكلوي هما من أهم آليات إنهاء فعل الدواء
(E) إن توزع الدواء إلى خارج المجرى الدموي ينهي تأثيره الدوائي

7. إن توزع الأدوية إلى نسج معينة:

- (A) مستقل عن الجريان الدموي إلى العضو
(B) مستقل عن قابلية انحلال الدواء في ذلك النسيج
(C) يعتمد على مدرج تركيز الدواء غير المرتبط بين الدم والنسيج
(D) يزداد بالنسبة للأدوية التي ترتبط بقوة بروتينات البلازما
(E) ليس له تأثير على نصف عمر الدواء

8. تم اختيار بيلوكارين *Pilocarpine* لعلاج الزرق عند مريض يبلغ من العمر 58 عاماً. لا يوجد أي شيء مميز في قصة المريض وفحصه عدا عن ارتفاع الضغط داخل كرة العين. فإذا علمت أن البيلوكارين هو أساس ضعيف و pK_a تساوي 6.9 فأي من العبارات التالية خاطئة؟

- (A) بعد إعطاء الدواء جهازياً، فإن تركيز البيلوكارين في الخلط المائي ($pH = 7.8$) سيكون أخفض من تركيزه في النصف ($pH = 5.5$)
(B) عندما يعطى على شكل قطرة عينية، فإن امتصاصه إلى العين سيكون أسرع فيما لو كانت القطرة قلوية ($pH = 8$) مما لو كانت حامضية ($pH = 5$)
(C) إن إطرار الدواء في البول أسرع فيما لو كان pH البول قلوياً ($pH = 8$) مقارنة مع pH البول الحمضي ($pH = 5.8$)

- (D) إن نسبة البيلوكارين المترافقة مع شوارد هيدروجين هي 90% تقريباً عندما يكون pH يساوي 5.9.
(E) إن نسبة البيلوكارين في الشكل الأكثر انحلالاً في الدم هو 99% تقريباً عند pH تساوي 8.9.

9. أي من الأدوية التالية سوف يتسرع إطرارها بشكل أكبر لدى تحمض $Acidification$ البول؟

- (A) حمض ضعيف ذو pK_a تساوي 5.5
(B) أساس ضعيف ذو pK_a تساوي 3.5
(C) حمض ضعيف ذو pK_a تساوي 7.5
(D) أساس ضعيف ذو pK_a تساوي 6.5

10. إن العملية الفيزيائية التي يصبح فيها الحمض الضعيف أقل انحلالاً في الماء وأكثر انحلالاً في الدم عند pH منخفضة هي:

- (A) التوزع
(B) التخلص من الدواء
(C) تأثير المرور الأول
(D) النفوذ
(E) ترافق الدواء مع تشكل شوارد الهيدروجين $Protonation$

توجيهات (الفقرات 11-15): تحتوي كل مجموعة من الأسئلة في هذا القسم على مجموعة من الخيارات مرتبة أبجدياً متبوعة بعبارة مرقمة. اختر خياراً واحداً من الخيارات المرقمة أبجدياً بحيث يتناسب أفضل ما يمكن مع العبارات المرقمة. يمكن للخيارات المرقمة أبجدياً أن يتم اختيارها مرة واحدة أو أكثر أو أن لا تختار مطلقاً.

الفقرات 11-15:

- (A) التوزع
(B) التخلص من الدواء
(C) الالتصاق الخلوي
(D) تأثير العبور الأولي
(E) حركات الدرجة الأولى
(F) قابلية الانحلال في الدم
(G) النفوذية
(H) دراسة أفعال الدواء
(J) الحرائك الدوائية

- (أ) تشكل شوارد الهيدروجين
- (ب) حجم التوزع
- (ج) حركات الدرجة صفر

1. الخواص التي تميز تأثيرات الدواء على الجسم
2. الخواص التي تصف تأثيرات الجسم على الدواء
3. العملية التي يتم بها إنقاص كمية الدواء النشيط في الجسم بعد إعطائه ولكن قبل دخوله إلى الدوران الجهازي
4. العملية التي يتم بها إنقاص كمية الدواء في الجسم بعد إعطائه ولكن قبل دخوله إلى الدوران الجهازي
5. الحركات الدوائية التي تميز أطراح الأيتانول والجرعات العالية من الفينيتوين والأسبرين

الإجابات:

إن الأسئلة التي تطرح موضوع العلاقة بين الجسم والأساس (هندرسن - هيلسباخ) شائعة المصادفة. بما أن امتصاص الدواء يشمل على عملية نفوذ عبر الأغشية الدهنية، فإن بإمكاننا معالجة الجرعة الزائدة من هذا الدواء عبر إنقاص امتصاصه من الأمعاء وإنقاص عودة امتصاصه من البول الموجود في لعة الأنابيب وذلك عندما نجعل الدواء أقل قابلية للانحلال بالنسبة. إن التشرد يجذب جزيئات الماء ويتشبع من قابلية الانحلال في الدم. والبروتينات هي أساس ضعيف يعني أنه سيكون أكثر تشرداً (توليداً) لشوارد الهيدروجين عند قيم pH الحامضية منه عندما تكون قيم pH قلبية. إن الخيار (C) يوحي بأن الدواء هو أكثر تشرداً عندما تكون pH تساوي 7.4 منه عندما تكون 2 وهذا غير صحيح بالطبع. أما الخيار (D) فيعني أن الشكل الأكثر تشرداً سيهيمن امتصاصه بشكل أسرع وهذا غير صحيح. أما بالنسبة للخيارين (A) و(B) فهما متناقضان وذلك لأن NH_4Cl هو ملح يستخدم لتثبيت في حين أن بيكربونات الصوديوم مقلون. ويتبع للاستراتيجية المثبتة في الامتحانات، فإن الإجابات المتناقضة تستحق منا دائماً وقفة متأنية. حيث أنها في حالتها هذه تشجعنا على استبعاد الخيار (E) والذي وضع لصرف الانتباه إليه فقط. ونظراً لأن البيئة الحمضية تشجع على ثبات الأساس الضعيف، فإننا يجب أن نعطي NH_4Cl ، والجواب الصحيح هو (A).

لا علاقة للإمالة له Hydrolysis باليات النفوذ، وإنما هي آلية من آليات استقلاب الدواء، والجواب هو (B). عادة ما ترتفع مستويات الدواء في الدم بسرعة أكثر بعد الحقن في العضل مما لو أعطي عن طريق الفم. إن الخواص (C) خاطئة، فليست الأدوية، بل القصور تستهدف بشكل مباشر عادة ما يقلل من التأثيرات الجانبية. وذلك لأن الجرعة اللازمة تكون أقل كما أن الأعضاء الأخرى تصلها تراكيز أقل من الدواء. وأن الجاهزية الحيوية عادة ما تكون أكبر بعد إعطاء الدواء تحت اللسان مما لو أعطي عن طريق السكتهم. وهذا يعود إلى أن التحميل يعمل لأن تشرد صاعداً في المستقيم والامتصاص من هذا الموقع ينجم عنه وصول جزء من الدواء إلى الدوران الجهازي عادة ما يكون بدء تأثير الدواء أبطأ عند إعطائه عبر الجلد مما لو أعطي عن أي من طريق آخر. إلا أن هذا الطريق يسمح بوصول الامتصاص مباشرة إلى الدوران الجهازي القريب. والجواب الصحيح هو (B).

إن الأسبرين هو عبارة عن حمض، وبالتالي سوف يكون تشرده أكبر عندما يكون pH الوسط قلوي ويكون تشرده أقل عندما يكون pH الوسط حمضي. وتتبعاً لمعادلة هندرسن - هيلسباخ بأن النسبة ستغير من 50/50 عندما يكون pH مساوياً لقيمة pK_a إلى 10/1 (غير مترافق مع شوارد هيدروجين) مترافق مع شوارد هيدروجين) عندما تكون قيمة pH أقل بمقدار 1 من قيمة pK_a وبالنسبة للحموض، فإن الشكل المترافق مع شوارد هيدروجين هو الشكل غير المشرد والأكثر انحلالاً في الدم. والجواب هو (D).

راجع الضممتين 5 و6. يعني مصطلح الدرجة الأولى إن سرعة التخلص من الدواء متناسبة مع تركيز الدواء في الدم الذي يروي العضو الذي يتم به التخلص من الدواء. ويترتب على هذا التناسب أننا إذا ما رسمنا منحنياً مؤلفاً من نقاط محور العيانات هي لوشار يتم تركيز البلازما ومحور العيانات هي الزمن فثابتنا k_{el} على خط مستقيم. ومن نصف العمر يبقى ثابتاً. وبسرعة التخلص من الدواء تكون متناسبة مع سرعة إعطاء الدواء فقط عند الوصول لحالة الاستقرار. أما مصطلح التخلص من الدواء من الدرجة صفر فيعني إن عدداً ثابتاً من المولات أو الغرامات يتم التخلص منها في وحدة الزمن بغض النظر عن تركيز الدواء في البلازما. ومن ثم فإن نصف العمر سيكون مرتباً بالتركيز وبالتالي فهو هنا من المتغيرات الغير مفيدة. لإيتانول هو من أشيع الأدوية التي تخضع لهذه التخلص من الدرجة صفر. والجواب هو (B).

تحت الظروف الشرة للانتباه في الخيارات (A) و(B) و(C) فهي (صحيح، دوماً، على السواء). إن كل الأدوية التي تؤثر على أنسجة غير الدم أو البطانة الوعائية تمارس فعلها خارج الجرى الدموي. الجواب هو (D). أما سؤال متعلق بالفرق، وليس هناك كلمات مناسبة للإشارة لخصائص الامتصاص الجواب لا. إن بإمكاننا استنتاج الجواب بدون غناء كبير. فمن مجموع العوامل التي تحدد توزع الدواء المعطاة سابقاً، فإن الخيار (C) هو الخيار الصحيح.

عنا نناقش المزيد من المفاهيم حول معادلة هندرسن - هيلسباخ. إن الأساس الضعيفة تكون مترافقة أكثر مع شوارد هيدروجين في البيئة الحمضية وذلك لشدة بروتونات أكثر شوارد هيدروجين. وبالتالي، فإن جزءاً أقل من الفينيتاين يكون قابلاً للانحلال في الدم وقابلاً للانتشار عبر الفصح ($pH = 5.5$) من الجزء الذي يستطيع الانتشار عبر سطح العين ($pH = 7.8$). ولنفس السبب، فإن الدواء ينتشر بشكل أسرع فيما لو كانت

القطرة العينية قوية منه إذا كانت حمضية. إن قسماً أقل من الدواء ينتشر راجعاً من البول إلى الجسم فيما لو كان pH البول حامضياً مقارنة مع البول القلوي، ولذلك فإن الإطراح سيكون أسرع في البول الحمضي، والجواب هو (C).

9. يتسرع إطراح الأسس الضعيفة عبر تحميض البول. أي من الأسس الضعيفة المذكورة سيكون أكثر استجابة لتحميض البول؟ وعلى اعتبار أن pH البول يمكن تغييره على مدى المجال من 5.5 إلى 8، فإن أساساً ضعيفاً ذو قيمة pK_a تساوي 6.5 سوف ينتقل من كونه 90% غير مشرد عند قيمة pH تساوي 7.5 إلى 90% مشرد عند قيمة pH تساوي 5.5. وهنا نتوقع أن نرى ازدياداً كبيراً في إطراح الدواء، ومن ناحية أخرى، فإن أساساً ضعيفاً ذو قيمة pK_a تساوي 3.5 سيكون 99.99% مشرد عند قيمة pH تساوي 7.5 كما أنه سيظل 99% منه مشرداً عند pH تساوي 5.5، وهذا لن يحدث فرقاً كبيراً في إطراح الدواء، والجواب هو (D).

10. إن ترافق الحمض الضعيف مع شوارد الهيدروجين يجعله يخسر شحنته الكهربائية السلبية ويصبح أقل قطبية وأكثر قابلية للانحلال في الدم، الجواب هو (E).

11. إن التأثيرات الفارماكولوجية Pharmacodynamics هو مصطلح يطلق على تأثيرات الدواء على الجسم، الجواب هو (H).

12. إن الحرائك الدوائية Pharmacokinetics هو مصطلح عام يصف كل تأثيرات وأفعال الجسم على الدواء، الجواب هو (I).

13. إن كمية الدواء الأفعال يتم إنقاصها عبر الإطراح والاستقلاب، وهما عمليتان تدخلان في مضمون مصطلح التخلص من الدواء Elimination، والجواب هو (B).

14. إن تأثير العبور الأولي: First-pass effect هو مصطلح يطلق على عملية التخلص من الدواء قبل دخوله إلى الدوران الجهازى، أي لدى مروره الأول عبر الكبد، والجواب هو (D).

15. إن إطراح معظم الأدوية يتحدد وفقاً لحركيات الدرجة الأولى. إلا أن الإيثانول، أو الأسبرين الفينيتوين بالجرعات العالية تخضع لحركيات الدرجة صفر، أي إن سرعة التخلص من هذه الأدوية ثابتة بغض النظر عن تراكيزها الدموية، والجواب هو (L).

التأثيرات الفارماكودينمائية

Pharmacodynamics

2

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- مقارنة فعالية وقوة واثنين على أساس منحنيات الجرعة الاستجابة الخاصة بهما.
- التنبؤ بتأثير المقلد الجزئي Partial agonist عند المريض وذلك بوجود وغياب دواء مقلد تام.
- معرفة اثنين من بروتينات الدم تتمتع بقدر مهم من المواقع الخاملة لربط الأدوية.
- توقع تأثير إضافة الدواء B عندما يوجد في الجسم الدواء A بجرعة أقل قليلاً من الجرعة السمية له (جرعة تحت سمية Subtoxic). وذلك على فرض إن الدواء A والدواء B يرتبطان كلاهما على نفس مواقع الارتباط الخاملة.
- تحديد فيما إذا كان الحاصر antagonist تنافسياً أو أنه غير عكوس وذلك اعتماداً على تأثيره على مخطط الجرعة - والاستجابة للمثلك.
- إعطاء أمثلة على الحاصرات الدوائية التنافسية وللاعكوسية، أيضاً الحاصرات الفيزيولوجية والكيميائية.
- معرفة بروتينات الارتباط Coupling والبروتينات المستقلة effector المنفصلة بواسطة المستقبلات الموسكارينية (M_1 , M_2 , M_3) ومستقبلات ألفا وبيتا.
- تسمية خمس طرق عبور عبر الغشاء والتي من خلالها تظهر تأثيرات التفاعل ما بين الدواء والمستقبل.

احفظ التعاريف التالية:

| الجدول 1-2، تعاريف: | |
|-------------------------------|---|
| المصطلح | التعريف |
| المستقبل | أحد مكونات الجهاز الحيوي والتي يرتبط به الدواء لحدث تغيير في وظيفة هذا الجهاز |
| موقع الارتباط الخامل | أحد مكونات الجهاز الحيوي والتي يرتبط به الدواء من دون إحداث أي تغيير في وظيفته |
| موقع المستقبل | منطقة محددة من جزيء المستقبل يرتبط بها الدواء |
| المثقل Agonist | دواء يفعل مستقبله لدى ارتباطه به |
| الجزيء الهدف Effector | أحد مكونات الجهاز الحيوي والتي تتمتع تأثيرها الحيوي بعد تفعيلها من قبل المستقبل وهي غالباً عبارة عن قناة channel أو أنزيم |
| الحاصرات الدوائ | دواء يرتبط بمستقبله دون تفعيله |
| الحاصرات التنافسية | حاصرات دوائية يمكن التغلب عليه عبر زيادة جرعة المثقل |
| الحاصرات الغير عكس | حاصرات دوائية لا يمكن التغلب عليه عبر زيادة جرعة المثقل |
| الحاصر الفيزيولوجي | دواء ياكس تأثيرات دواء آخر عبر الارتباط بمستقبل مختلف وإحداث تأثيرات مضادة |
| الحاصر الكيميائي | دواء يعاكس تأثيرات دواء آخر عبر الارتباط بالدواء ومنعه من أداء عمله |
| المثقل الجزئي Partial agonist | دواء يرتبط بمستقبله ولكنه يحدث (لدى إعطائه بالجرعة القصوى) تأثيراً أقل من تأثير المثقل التام |
| معنى الجرعة والاستجابة المترج | خط بياني يمثل ازدياد الاستجابة اثر زيادة جرعة الدواء |
| منحنى الجرعة والاستجابة الكمي | خط بياني يمثل جزءاً من الأشخاص اللذين يبدون حدوث استجابة محددة بعينها لدى زيادة جرعة الدواء |
| EC ₅₀ | على منحنى الجرعة والاستجابة المترج: هو التركيز أو الجرعة التي تحدث الاستجابة القصوى المحتملة، أما على منحنى الجرعة والاستجابة الكمي: فهي الجرعة التي تسببت استجابة نوعية عند 50% من الناس |
| K _d | تركيز الدواء الذي ينجم عن ارتباط الدواء مع 50% من مستقبلاته |
| الفعالية | هي أقصى تأثير يمكن للدواء إحداثه، وذلك بغض النظر عن الجرعة |
| السمية | هي الجرعة أو التركيز اللازمين لإحداث 50% من التأثير الأقصى للدواء |
| المستقبلات الحيناطية | هي المستقبلات التي تبقى فارغة ولا حاجة للدواء لأن يرتبط بها لكي يحدث تأثيره الأقصى؛ أي أن ية أكبر من EC ₅₀ . |

مفاهيم التأثيرات الفارماكوديناميكية

إن التأثيرات الفارماكوديناميكية (والتى ندرسها في هذا الفصل) تدرس تأثيرات الأدوية على الأجهزة الحيوية، في حين أن الحرائك الدوائية (الفصل 3) تدرس أعمال الأجهزة الحيوية على الأدوية. وإن مبادئ التأثيرات الفارماكوديناميكية يمكن تطبيقها على جميع الأجهزة الحيوية بدءاً من المستقبلات المعزولة في أنابيب الاختبار ووصولاً إلى المرضى اللذين يعانون من أمراض محددة، وسنناقش فيما يأتي أهم تلك المبادئ.

A. المستقبلات: إن المستقبلات عبارة عن جزيئات نوعية موجودة في جهاز حيوي ما تتفاعل معها الأدوية لإحداث تغييرات في وظيفة هذا الجهاز وعلى المستقبلات أن تكون اصطناعية في الارتباط التي يتميز بها (وذلك حتى تستجيب للإشارة الكيميائية الصحيحة المقصودة وليس إلى أي إشارة كانت)، كما يجب على المستقبل أن يخضع لتبدل ما نتيجة ارتباط الجزيء المثقل به. (وذلك حتى يحدث التنبيه الوظيفي المطلوب). ولقد تم تحديد وعزل العديد من المستقبلات كما أمكن تحديد خصائصها الكيميائية وتسهيلها Cloned أيضاً، إن معظم المستقبلات المعروفة حتى يومنا هذا هي بروتينات؛ وهناك قلة من المستقبلات عبارة عن جزيئات كبيرة مثل DNA. إن موقع المستقبل أو موقع التعرف للدواء ما هو منطقة ربط محددة من الجزيء الكبير ويتمتع بألفة عالية واصطفائية لجزيء الدواء، وإن التفاعل ما بين الدواء ومستقبله هو عملية حيوية أساسية لفعل الدواء.

B. الجزيئات المستهدفة Effectors: هي جزيئات تترجم التفاعل ما بين الدواء والمستقبل إلى تغيير في الفعالية الخلوية، وإن أفضل ما يضرب مثلاً على ذلك هي الأنزيمات مثل الإندوبيل سيكلاز. إن بعضاً من المستقبلات هي أيضاً جزيئات مستهدفة بنفس الوقت، بمعنى أنها عبارة عن جزيء وحيد يشمل على كل من موقع ربط الدواء وعلى آلية المستقلة، كما هو الحال في التيروزين كيناز الخاصة بمستقبله الأنسولين، أو قناة صوديوم بوتاسيوم الخاصة بالمستقبل النيكوتيني للأستيل كولين.

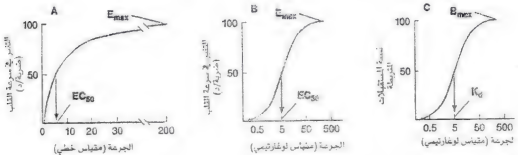
C. منحنى الجرعة - والاستجابة المتدرج: عندما نقيم بقياس استجابة نظام مستقبل. مستقلة ما لدى زيادة تراكيز الدواء، فإن الخط البياني الناتج والذي يمثل الاستجابة بالنسبة لتركيز الدواء أو جرعته يدعى منحنى الجرعة والاستجابة المتدرج $\text{graded dose-response curve}$ (الشكل 1-2 الرسم A). وإن رسم نفس المعلومات على محور شبه لوغاريتمى عادة ما يعطينا منحنين سيني Sigmoid، والذي يبسط العلاقات الكيميائية بين معطيات الجرعة والاستجابة (الشكل 1-2 الرسم B). إن كلاً من الفعالية (E_{\max}) والقوة (EC_{50}). هما معاملاً مشتقان من هذه المعطيات، وكلما كان EC_{50} أصغر، كلما كانت قوة الدواء أكبر.

D. منحنى الجرعة - وارتباطه: الدواء المتدرج وافتراض الارتباط: يمكن قياس نسبة المستقبلات المرتبطة بالدواء عبر تمثيل هذا الجزء من المستقبلات على منحنى بياني بالنسبة للوغاريتم تركيز الدواء، وهذا يعطينا منحنى يشبه منحنى الجرعة - والاستجابة (الشكل 2-1، الرسم C). إن تركيز الدواء اللازم لربط 50٪ من مواقع المستقبلات يدعى K_d وهو مقياس مفيد لدى ألفة جزئي الدواء لموقع ارتباطه على جزئي المستقبل، وكلما كان K_d أصغر، كلما كانت ألفة الدواء المستتيلة أكبر. وإذا ما علم عدد مواقع الارتباط على كل مستقبل، فإنه بإمكاننا تحديد العدد الكلي للمستقبلات في الجهاز الحيوي انطلاقاً من B_{\max} .

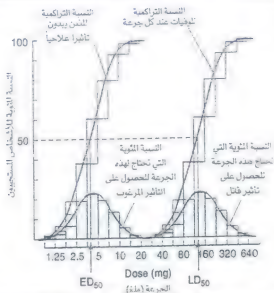
E. منحنى الجرعة - والاستجابة الكمي: يحدد هذا المنحنى عبر تحديد الجرعة الدنيا التي تحدث استجابة محدودة عند كل فرد من المجموعة المدروسة (الشكل 2-2). وعندما نقوم برسم استجابة جزء من مجموعة الأشخاص الذين يستجيبون كل جرعة بالنسبة للوغاريتم الجرعة المعطاة، فإننا نحصل على منحنى الجرعة والاستجابة وهو عادة ما يكون سيني الشكل. وإن كلاً من متوسط الجرعة الفعالة (ED_{50}) والسمية (TD_{50}) والسمية (LD_{50}) يتم استخلاصها من التجارب المجرى بهذه الطريقة.

F. الفعالية Efficacy: إن الفعالية (والتي غالباً ما تدعى الفعالية القصوى). هي عبارة عن التأثير الأقصى (E_{\max}) الذي يمكن أن يحدث المقلد إذا ما رفعت الجرعة إلى مستويات عالية جداً. وتتحدد الفعالية بشكل رئيسي من خلال طبيعة المستقبل وجهاز المستقلة المرتبط معه. ويمكن قياسها بواسطة منحنى الجرعة - والاستجابة المتدرج (شكل 2-1) وليس الكمي. وبالتعريف، يكون للمقلدات الجزئية فعالية قصوى أقل (انظر لاحقاً).

G. القوة Potency: تشير القوة إلى كمية الدواء اللازمة لإحداث تأثير ما. وفي قياسات الجرعة - والاستجابة المتدرجة، فإن التأثير الذي يتم اختياره عادة يشكل 50٪ من التأثير الأعظمي. وإن الجرعة المسببة لهذا التأثير تدعى EC_{50} (شكل 1-2، الرسمين A و B). وتتعدد القوة بشكل رئيسي من خلال مدى ألفة المستقبل للدواء. أما في قياسات الجرعة - والاستجابة الكمية فإن ED_{50} ، LD_{50} ، DT_{50} هي مقاييس نمطية للقوة (وترمز إلى متوسط الجرعة الفعالة، السمية والسمية، على التوالي). عند 50٪ من الأشخاص الخاضعين للدراسة. ولذلك فإن القوة يمكن تحديدها إما من منحنى الجرعة - والاستجابة المتدرج أو الكمي (مشاراً كما في الشكلين 1-2 و 2-2)، إلا أن الأرقام التي ننصل عليها من كليهما ليست متطابقة.



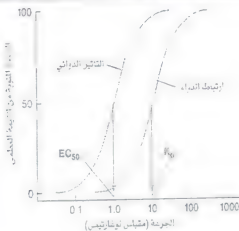
شكل 1-2: مخططات الجرعة والاستجابة والارتباط المتدرجة. A. العلاقة بين جرعة الدواء أو تركيزه وبين التأثير الدوائي. عندما يكون محور الجرعة خطياً، فإننا عادة ما نحصل على منحنى بشكل قطع زائد. B. نفس المعطيات، ولكن محور الجرعة هنا لوغاريتمي. إن الجرعة أو التركيز التي يكون عندما التأثير مساوياً لنصف التأثير الأعظمي تدعى EC_{50} ، في حين أن التأثير الأعظمي هو E_{\max} . C. إذا ما رسمنا نسبة المستقبلات التي ترتبط بالدواء بالنسبة لتركيز هذا الدواء، فإننا سنحصل على منحنى مشابه، وإن التركيز الذي يكون عنده 50٪ من المستقبلات مرتبطة يدعى K_d أما العدد الأعظمي من المستقبلات المرتبطة فيدعى B_{\max} .



الشكل 2-2: أشكال تمثل الجرعة - الاستجابة الكمية. أخذت من دراسة على التأثيرات العلاجية والمعتية لدواء جديد على القران. إن المسافات المظلمة (وما يرافقها من منحنيات). تشير إلى التوزيع التكراري لجرعة الدواء اللازمة لإحداث تأثير معين. أي هي نسبة الحيوانات التي احتاجت جرعة معينة ليظهر عليها التأثير. أما المساحات المظلمة (وما يرافقها من منحنيات) فهي تشير إلى التوزيع التكراري التراكمي للاستجابات المرددة بشكل توافقي.

II. المستقبلات الاحتمالية: نشول أن المستقبلات الاحتمالية موجودة عندما نحصل على استجابة دوائية قصوى في المجرى الذي لا تكون فيه جميع المستقبلات مشغولة من قبل الدواء. وتجري تحديد ذلك عملياً عبر مقارنة تركيز الدواء اللازم لإحداث 50% من التأثير الأعظمي (EC_{50}) مع التركيز اللازم لحدوث 50% من الارتباط الأعظمي بالمستقبلات (K_d). فإذا ما كانت EC_{50} أقل من K_d ، تكون المستقبلات الاحتمالية موجودة (الشكل 2-3). ويمكن أن تجم هذه الظاهرة عن إحدى الآليات التالية. أولاً، يمكن للتأثير الناتج عن التفاعل فيما بين الدواء والمستقبل أن يدوم لفترة أطول بكثير من مدة هذا التفاعل نفسه. وثانياً، يمكن للعد الفعلي من المستقبلات أن يتجاوز عدد جزئيات المستقبلات الموجودة. إن وجود المستقبلات الاحتمالية يزيد الحساسية للمقلدات وذلك لأن احتمال حدوث تفاعل بين الدواء والمستقبل يزداد بشكل يتناسب مع عدد المستقبلات المتوفرة. (وللمقارنة، فإن الشكل 1-2 القسم B وC، لا يملك مستقبلات احتمالية وذلك لأن EC_{50} و K_d متساويان).

3. مواقع الارتباط الفاعلة: إن مواقع الارتباط الفاعلة هي عبارة عن جزئيات داخلية المنشأ ترتبط مع الدواء دون حدوث أي تأثيرات دوائية، وهي بعض من قطاعات الجسم (مثل البلازما) فإن مواقع الارتباط الفاعلة تلعب دوراً هاماً في دواء buffering تركيز الدواء وذلك لأن الدواء المرتبط لا يساهم مباشرة في مدرج التركيز الذي يسبب حدوث انتشار الدواء. وإن أهم اثنين من بروتينات البلازما التي تتمتع بسعة ربط عالية هما الألبومين والأوروسموبوفيد (أحماض α_1 غلوبولين). (α_1 - acid glycoproteins) و $Orosomucoid$.



الشكل 3-3: في الجهاز الهضمي الذي يحوي مستقبلات احتمالية تكون EC_{50} أقل من K_d ، وهذا يعني أنه حتى نحصل على 50% من التأثير الأعظمي، فإن أقل من 50% من المستقبلات يجب أن تملأ. ولقد تم ذكر تفسيرات هذا الظاهرة في سياق النص.

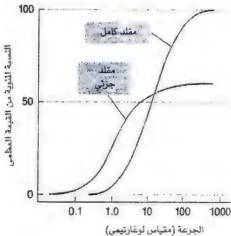
J. المقلدات والمقلدات الجزئية: إن المقلد هو دواء قادر على إحداث تفعيل كامل لجهاز المستقبل عندما يرتبط بالمستقبل. أما المقلد الجزئي فهو يحدث تأثيراً أقل من التأثير التام، حتى ولو قام بإشباع مستقبلاته (الشكل 4-2). وفي ظل وجود مقلد تام، فإن المقلد الجزئي يعمل عمل المثبط inhibitor.

K. المعاكسات الدوائية التنافسية غير العكوسة: إن الحاصرات التنافسية هي أدوية ترتبط بالمستقبل بصورة عكوسة ودون تفعيل لنظام المستقبل الخاص بذلك المستقبل. ويوجد حاصر تنافسي، فإن المنحني اللوغاريتمي للجرعة والاستجابة ينزاح نحو الجرعات الأعلى (أي أفقياً إلى جهة اليمين على محور الجرعة) إلا أننا نحصل على نفس التأثير الأعظمي (شكل 2-5A). وعلى النقيض من ذلك، فإن الحاصرات غير عكوسة تسبب انزياح المنحني إلى الأسفل، ولكن دون انزياح المنحني على محور الجرعة إلا إذا وجدت مستقبلات احتياطية. (الشكل 2-5B). ويمكن التغلب على تأثيرات الحاصرات التنافسية عبر إضافة المزيد من المقلد. أما الحاصرات غير العكوسة فلا يمكن التغلب عليه عبر زيادة كمية المقلد. وتزيد الحاصرات التنافسية من قيمة ED_{50} : أما الحاصرات غير العكوسة فلا يمكنها ذلك (إلا بوجود مستقبلات احتياطية).

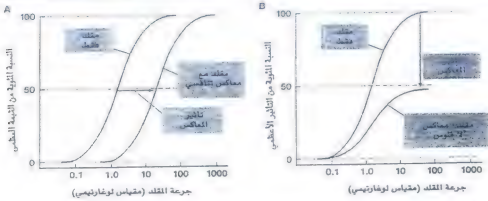
L. المعاكسات الفيزيولوجية: إن المعاكس الفيزيولوجي هو دواء يرتبط بمستقبل مختلف محدثاً تأثيراً معاكساً للتأثير الناجم عن الدواء المعاكس له. وبذلك فهو يختلف عن الحاصر الدوائي والذي يتفاعل مع نفس المستقبل الذي يعمل عليه الدواء المراد تثبيطه. ومن الأمثلة الشائعة نذكر معاكسة فعل الهيستامين القبض للقصبات (بتوسط مستقبلات الهيستامين) بواسطة فعل الانبرفين الموسع للقصبات (المتوسط بمسقبلات بيتا الأدرنرجية).

M. المعاكسات الكيميائية: إن المعاكس الكيميائي هو دواء يتفاعل بشكل مباشر مع الدواء المراد حصره وذلك بإزالته أو منعه من الوصول لهدفه. وإن الحاصر الكيميائي لا يعتمد على التفاعل مع مستقبل المقلد (على الرغم من أن تفاعلاً كهذا قد يحدث). ومن الأمثلة الشائعة على الحاصرات الكيميائية نذكر dimercaprol وهو خالب للرصاص وبعض المعادن السامة الأخرى. ومن الأمثلة الأخرى على المعاكسات الكيميائية نذكر pralidoxime والذي يتحد بشراهة مع الفوسفور الموجود في مركبات الفوسفات العضوية.

N. المشعر العلاجي والنافذة العلاجية Therapeutic Index, Therapeutic Window: إن المشعر العلاجي هو نسبة TD_{50} (أو LD_{50}) إلى ED_{50} ، والتي يتم تحديدها من منحنيات الجرعة والاستجابة الكمية. ويوفر لنا المشعر العلاجي تقريراً لمدى أمان الدواء، حيث أن دواءً آمناً جداً يتوقع أن تكون جرعته السمية كبيرة جداً وجرعته الفعالة منخفضة. فعلى سبيل المثال، في الشكل 2-2، فإن ED_{50} هي تقريباً 3 mg و LD_{50} هي تقريباً 150 mg وبالتالي فإن المشعر العلاجي هو تقريباً 50 (150/3). ولكن مع الأسف فإن عوامل مثل تفاوت درجات انحدار منحنيات الجرعة والاستجابة تجعل هذا التقرير مشعراً غير دقيق للأمان. إما النافذة العلاجية، وهي سطر أمان أكثر فائدة من الناحية السريرية، فإنه يخبرنا عن المجال الذي يفصل تركيز الدواء أو جرعته الفعالة الدنيا عن تركيز أو جرعته السمية الدنيا. وعلى سبيل المثال، إذا كان متوسط التركيز العلاجي الأدنى للتوفيق في البلازما هو 8 ملغ/ل وإذا كانت التأثيرات السمية تتبدى عند تركيز 18 ملغ/ل، فإن النافذة العلاجية هي من 8 إلى 18 ملغ/ل.



الشكل 4-2: مقارنة بين منحني الجرعة والاستجابة لمقلد تام ومقلد جزئي. يعمل المقلد الجزئي على نفس جهاز المستقبل الذي يعمل عليه المقلد التام. إلا أنه لا يستطيع إحداث تأثير مثل الذي يحدث بالمقلد الأخير (أي إن فعالتيه القصوى أخفض). وذلك مهما زدنا جرعته. ويمكن للمقلد الجزئي أن يكون أقوى (كما هي الحال في هذا الشكل)، أقل قوة، أو مساوٍ في القوة؛ حيث إن القوة Potency هي عامل مستقل.

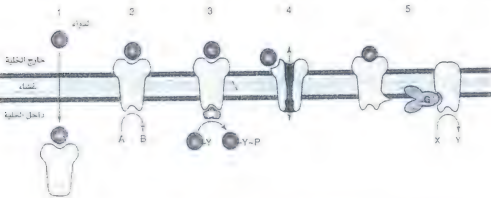


شكل 2-5: منحنيان الجرعة والاستجابة للمعدل بوجود المعاكسات التفاضلية وغير عكوسية. لاحظ استعمال المقاييس اللوغاريتمية لتحديد الدواء A، إن للمعاكسات التفاضلية تأثيراً يبين بانزياح المنحني إلى اليمين B. أما الحاصل اللاتفاضلي فهو يزيح منحني الدواء للمعدل إلى الأسفل.

0. آليات نقل الإشارة عبر الغشاء Signaling Mechanisms: يتم تفعيل آلية من آليات المستقبلة بمجرد ارتباط الدواء بالمستقبل، بالنسبة لمعظم التفاعلات بين الدواء والمستقبل، يكون فيها الدواء في المساحة الخارج خلوية في حين تكون المستقبلة موجودة داخل الخلية لتعدل بعضاً من العمليات التي تتم داخل الخلية، ولذلك يجب أن يتم نقل الإشارة عبر الغشاء الخلوي. وهناك خمسة أنواع رئيسية لآليات نقل الإشارة عبر الغشاء مرتبطة بجهاز المستقبل - والمستقبلة (شكل 2-6):

1. المستقبلات الداخلة خلوية: بعض الأدوية، وخاصة ذات القابلية الأكبر للانحلال في الدم أو للانتشار فيه (مثل الهرمونات الستيرويدية، أكسيد النيتريك). يمكن أن تغير الغشاء وتتحد مع مستقبل داخل خلوي الذي يؤثر بدوره على جزئي المستقبلة داخل الخلية. وهنا لا حاجة لجهاز نقل الإشارة مخصص عبر الغشاء.

2. المستقبلات المتوضعة على الأنزيمات التي تعتمد عبر الغشاء: إن الأدوية التي تؤثر على الأنزيمات التي تعتمد عبر الغشاء تتحد مع مستقبل على الجزء من الأنزيم الذي يقع خارج الخلية وتقوم بتعديل فعالية



شكل 2-6: آليات تأثير الدواء عن طريق نقل الإشارة عبر الغشاء. هناك خمسة آليات رئيسية لنقل الإشارة عبر الغشاء: (1) انتشار الدواء عبر الغشاء ليرتبط مع مستقبل داخل خلوي؛ (2) مستقبلات أنزيمية عابرة للغشاء، والتي يلعب قسمها الخارج خلوي دور المستقبل وقسمها الداخل خلوي دور المستقبلة؛ (3) مستقبلات عابرة للغشاء تقوم بعد تفعيلها بتفعيل جزئيات منفصلة من بروتينات الترموزين كيناز (JAKs)، والتي تفسر جزئيات STAT التي تنظم عملية الاستنساخ Transcription؛ (4) قنوات عبر الغشاء ذات بوابات تفتح أو تغلق عبر ارتباط الدواء إلى موقع المستقبل؛ (5) المستقبلات المقترنة مع بروتينات G، والتي تستخدم بروتين اقتران لتفعيل اجبرتي مستبدات المنفصل.

جدول 2-1: أمثلة على المستقبلات التي تتقن من مستقبلاتها بواسطة بروتينات G.

| النوع المستقبلات | البروتين المقترن | المستقبل | ركيزة المستقبلة | استجابة المرسال الثانوي | النتيجة |
|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|---|
| M_{11}, M_{13}, α | G_q | فوسفوليپاز C | ليبيدات غشائية | $\uparrow IP_3$ $\uparrow DAG$ | $\uparrow Ca^{2+}$ \uparrow كيناز البروتين |
| B, D_1 | G_s | أدينيليل سيكلاز | ATP | $\uparrow cAMP$ | \uparrow دخول الكلسيوم \uparrow فعالية الأئزيم |
| α_2, M_2 | G_i | أدينيليل سيكلاز | ATP | $cAMP \downarrow$ | \downarrow دخول الكلسيوم فعالية الأئزيم |

الأئزيم الداخل خلوية، فمثلاً، يعمل الأنسولين على التبروزين كيناز الذي يتوضع في الفشاء، إن موقع مستقبل الأنسولين يواجه البيئة خارج خلوية أما الموقع المحفز Catalytic للأئزيم يقع بمواجهة سيتوبلاسم الخلية. وعندما تنقل المستقبلات فإنها تقوم بقسم dimerize وفسفرة ركانز بروتينية معينة. 3. المستقبلات المتوضعة ضد جزئيات ممتدة عبر الفشاء وترتبط بشكل منفصل مع جزئيات التبروزين كيناز داخل الخلوية. إن هذه المستقبلات (ويشكل مشابه لتبروزين كيناز المستقبل) مؤلفة من قسمين أحدهما خارج خلوي والآخر داخل خلوي وتشكل قسمات dimers أيضاً. إلا أنه وبعد تفعيل المستقبل بالدواء المناسب، فإن جزئيات تبروزين كيناز (Janus kinases, JAKs) تنقل مما يؤدي إلى فسفرة جزئيات STAT (مترجمات الإشارة ومفعلات الانسناخ (Signal transducers and activators of transcription) ومن ثم تنتقل قسمات STAT إلى النواة حيث تقوم بتنظيم الانتساخ.

4. المستقبلات المتوضعة على القنوات الشاردية للفشاء: إن المستقبلات التي تنظم القنوات الشاردية للفشاء يمكن أن تسبب وبشكل مباشر فتح قناة شاردية (مثلاً الأستيل كولين الذي يؤثر على المستقبل النيكوتيني)، أو تعديل استجابة قناة شاردية لأدوية أخرى (مثلاً البنزوديازيبين التي تؤثر على قناة GABA)، والنتيجة هي حدوث تغير في الكون الكهربائي عبر الفشاء.

5. المستقبلات المرتبطة بمستقبلات بواسطة البروتينات G: إن عدداً كبيراً جداً من الأدوية ترتبط إلى مستقبلات تتصل بواسطة بروتينات الاقتران مع المستقبلات الغشائية أو الداخل خلوية. وإن أفضل مثال عن هذه المجموعة هي الأدينيليل سيكلاز (والذي كان يدعى Adenylate cyclase) عبر عملية مؤلفة من عدة خطوات: يؤدي تفعيل المستقبل من قبل الدواء إلى تفعيل بروتينات G والتي أما تنشط أو تثبط السيكلاز. ولقد تم التعرف على أكثر من 20 نوعاً من بروتينات G وبين الجدول 2-2 ثلاثة من أهمها.

أسئلة:

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرفقة أو غير القائمة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متعمقات لتوضيرة. اختر جواباً فقط أو منهم بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. امرأة عمرها 55 عاماً مصابة بقصور قلب احتقاني سوف يتم معالجتها بمدرن. الدواءين X و Y لها نفس الألية الإدارية، إلا أن الدواء X يحدث بجرعة 5 ملغ فعلاً مدراً مشابهاً للدواء Y عندما يستخدم بجرعة 500 ملغ. إن هذا يشير إلى أن
 - (A) الدواء Y أقل فعالية من الدواء X
 - (B) الدواء X أقوى بحوالي 100 مرة من الدواء Y
 - (C) سمية الدواء X أقل من سمية الدواء Y
 - (D) الدواء X أكثر أماناً من الدواء Y
 - (E) للدواء X مدة تأثير أقل من الدواء Y وذلك لأن كمية الدواء X المتوفرة لإحداث تأثير معين أقل
2. تستخدم منجنبات الجرعة والاستجابة من أجل تقييم الأدوية في المختبرات وفي الممارسة السريرية إن منجنبات الجرعة والاستجابة الكمية غالباً
 - (A) تستخدم لتحديد الشعور العلاجي للدواء
 - (B) تستخدم لتحديد الفعالية العظمى للدواء
 - (C) غير مفيدة في حالة وجود منحنيات للدواء المدروس
 - (D) يمكن الحصول عليها من دراسة على أشخاص أصحاء وليس من محضرات لنسج معزولة
 - (E) تستخدم لتحديد التقاير الإحصائي (الانحراف المعياري) للاستجابة العظمى للدواء

3. إن النتائج المبينة في الرسم التالي استخلصت من مقارنة الأدوية التي تزيد من تقلص عضلة القلب.

غاي من التغيرات التالية هي الأكثر صحة؟

- (A) الدواء A هو الأكثر فعالية
(B) الدواء B هو الأكثر قوة
(C) الدواء C هو الأكثر قوة
(D) الدواء B أقوى من الدواء C وأكثر فعالية من الدواء A
(E) الدواء A أكثر قوة من الدواء B وأكثر فعالية من الدواء C



4. في ظل غياب أي أدوية أخرى يسبب Pindolol زيادة في سرعة القلب عبر تفعيل مستقبلات بيتا الأدرنجية. إلا أنه ويوجد منشطات شديدة الفعالية لمستقبلات بيتا، فإن البندولول يسبب تناقصاً في سرعة القلب معتمداً على الجرعة وعكوساً. ولذلك فإن البندولول هو

- (A) معاكس غير عكوسي
(B) معاكس فيزيولوجي
(C) معاكس كيميائي
(D) مقلد جزئي
(E) مقلد يعمل على المستقبلات الاحتياطية

5. أي العبارات التالية حول المستقبلات الاحتياطية هو الأكثر صحة؟

- (A) إن المستقبلات الاحتياطية ويغيب الدواء تكون محجوزة في الميتوبلازم
(B) يمكن كشف وجود مستقبلات احتياطية عندما يدوم التأثير داخل خلوي للتفاعل الناجم عن تدخّل دواء - مستقبل أكثر من التفاعل ما بين الدواء والمستقبل بحد ذاته
(C) تؤثر المستقبلات الاحتياطية على الفعالية القصوى لجذلة الدواء والمستقبل
(D) تفعل المستقبلات الاحتياطية آلية الجزيء المستهدف في الخلية دون الحاجة إلى وجود الدواء
(E) يمكن كشف المستقبلات الاحتياطية عندما تكون EC_{50} أكبر من K_d الخاصة بالمقلد

6. تمت دراسة بوايين A و B في مجموعة كبيرة من المرضى، وقد تم تحديد النسبة المئوية من المجموعة التي تظهر تأثيراً علاجياً محدداً. والنتائج مبينة في الجدول التالي:

| جرعة الدواء | نسبة المرضى الذين استجابوا للدواء A | نسبة المستجيبين للدواء B |
|-------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 0.4 ملغ | 0 | 10 |
| 0.5 ملغ | 5 | 30 |
| 1 ملغ | 20 | 80 |
| 2 ملغ | 50 | 90 |
| 16 ملغ | 75 | 90 |
| 30 ملغ | 80 | 100 |

أي من العبارات التالية حول هذه النتائج هو الأكثر صحة؟

(A) الدواء A أكثر أماناً من الدواء B

(B) الدواء B أكثر فعالية من الدواء A

(C) يعمل الدواءين على نفس المستقبلات

(D) الدواء A - أقل قوة من الدواء B

(E) إن الشعور العلاجي للدواء B هو 10

7. أي من المصطلحات التالية يصف حصر فعل الليكوتروينات المقبضة للقصبات (بتوسط مستقبلات

الليكوتروين) بواسطة التريوتالين (المؤثرة على مستقبلات بيتا الأدرينية) عند مريض ربو؟

(A) معاكس دوائي

(B) مقلد جزئي

(C) معاكس فيزيولوجي

(D) معاكس كيميائي

(E) معاكس لا تنافسي

8. أي من المصطلحات التالية تصف بشكل أدق المعاكس الذي يتفاعل مباشرة مع الدواء المقلد من دون

تفاعل (أو فقط بالصدفة) مع المستقبل؟

(A) معاكس دوائي

(B) مقلد جزئي

(C) معاكس فيزيولوجي

(D) معاكس كيميائي

(E) معاكس لا تنافسي

9. أي من المصطلحات التالية يصف بشكل أدق دواء يعاكس فعل الأبينفرين عند مستقبلاته وذلك عبر

احتلاله لهذه المستقبلات دون تفعيلها؟

(A) معاكس دوائي

(B) مقلد جزئي

(C) معاكس فيزيولوجي

(D) معاكس كيميائي

(E) معاكس لا تنافسي

10. أي مما سيأتي يعطي معلومات حول التفاوت في الحساسية للدوائية في مجموعة الدراسة؟

(A) الفعالية القصوى

(B) الشعور العلاجي

(C) قوة الدواء

(D) منحنى الجرعة والاستجابة التدرج

(E) منحنى الجرعة - والاستجابة الكمي

11. أي مما سيأتي يصف بشكل أدق عملية نقل الإشارة عبر الغشاء المسؤولة عن حدوث فعل الهرمون

الستيرويدي؟

(A) تعمل على التيريزين كيناز المتوضع عبر الغشاء

(B) تفعّل بروتين G والذي يفعل أو يثبط الأدينيليل سيكلاز

(C) الانتشار إلى المستويلاسم والارتباط بمستقبل داخل خلوي

(D) انتشار جزئيات STAT عبر الغشاء

(E) فتح أقتية شاردية متوضعة عبر الغشاء

12. أي مما سيأتي يعطي معلومات حول أكبر استجابة يستلمع الدواء إحداثها بغض النظر عن الجرعة؟

(A) قوة الدواء

(B) الفعالية القصوى

(C) آلية فعل المستقبل

(D) الشعور العلاجي

(E) النافذة العلاجية

توجيهات: (13-15): يمكن اعتبار كل من المنحنيات التالية أما منحنى التركيز - التأثير أو منحنى التركيز الارتباط هم باختبار

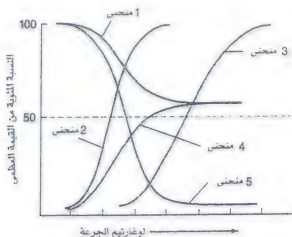
واحد من الخيارات المرقمة أبجدية والتي تناسب عبارة من العبارات المرقمة من 13 إلى 15.

(A) المنحني 1 (B) المنحني 2

(C) المنحني 3 (D) المنحني 4

(E) المنحني 5

13. يصف النسبة المئوية لارتباط مقلد تام بمستقبلاته عند ما يزداد تركيز مقلد جزئي من قيم منخفضة إلى قيم عالية جداً
14. يصف نسبة/التأثير عندما يتواجد مقلد تام على مدى التجربة، وعندما يزداد تركيز مقلد جزئي من قيم قليلة إلى قيم عالية جداً
15. يصف النسبة المئوية الارتباط مقلد جزئي يبدو تأثيره ممثلاً بالمنحني 4، وذلك في حالة احتواء الجهاز على العديد من المستقبلات الاحتياطية



الإجابات:

1. لم تعط أي معلومات حول قدر الفعل المبر الأعمشى لأي من الدوائين. كما أنه لم تعط أي معلومات عن السمية. وحقيقة حدوث استجابة ما باستعمال جرعة أقل من الدواء X لا تشير إلا إلى أن X أقوى من لا بنسبة 500/5. والجواب هو (B).
2. يجب استخدام منحنيات الجرعة. والاستجابة المبرج لتحديد الفعالية القصوى (الاستجابة القصوى). أما منحنيات الجرعة. والاستجابة الكمية فهي تبين فقط تواتر حدوث استجابة محددة قد تكون علاجية (ED) أو سمية (TO). وإن قسمة ED_{50} على TD_{50} يعطي المشرع العلاجي. الجواب هو (A).
3. هذه منحنيات جرعة. استجابة متدرجة بسيطة. إن الدواء A هو الأقوى، والدواء C هو الأضعف. كما أن الدواء A أقل فعالية من كل من الدوائين B و C. والجواب هو (D).
4. إن الخيار من (B) و (C) غير صحيحين، وذلك لأن البندول يعمل على مستقبلات بيتا ويحصر منبهات مستقبلات بيتا. وإن تأثير الدواء عكوس، ولذلك فإن الجواب (A) غير صحيح. أما مقلد المستقبل الاحتياطي فهو عبارة لا معنى لها لصرف الانتباه. والجواب هو (D).
5. في حين أنه بعض أنواع المستقبلات يظهر أنها تحتجز في السيتوبلازم تحت ظروف معينة، فإنه لا فرق بين المستقبلات الاحتياطية وغيرها من المستقبلات. ويمكن تعريف المستقبلات الاحتياطية بأنها المستقبلات التي لا تلزم لربط الدواء عندما نريد الحصول على استجابة قصوى. وتؤثر المستقبلات الاحتياطية على حساسية جملة المقلد. وليس على الفعالية القصوى، وذلك لأن الاحتمالية الإحصائية لحدوث تفاعل ما بين الدواء والمستقبل تزيد مع ازدياد العدد الكلي للمستقبلات. وإذا لم ترتبط المستقبلات الاحتياطية بجزء المقلد فهي لا تعمل جزئياً المستقلة، إن كون EC_{50} و K_d يشير إلى وجود مستقبلات احتياطية. والجواب هو (B).
6. لم تعط أي معلومات حول مدى أمان هذه الأدوية، وإنما فقط النسبة المئوية للمؤثرات للأشخاص الذين لديهم الاستجابة. وكذلك لم تعط أي معلومات حول الفعالية والتي لا تستخلص في العادة من معطيات الجرعة. الاستجابة الكمية. وعلى الرغم من أن كلا الدوائين يحددان تأثير علاجياً، إلا أنه لم تعط أي معلومات حول آليات مستقبلتهما. وبما أنه لا تتوفر معطيات حول السمية، فلا يمكننا تحديد المشرع العلاجي. والجواب هو (D) لأن قيمة ED_{50} للدواء B (1 ملغ) هي أقل من قيمتها للدواء A (3 ملغ).
7. حيث أن الـ *terbutaline* يتفاعل مع المستقبلات الأدرينية وأن الليكوتروين يتفاعل مع مستقبلات الليكوتروين. فلا يمكن للترينالين أن يكون حاصراً دوائياً لليكوتروين. ونظراً لأن ما ينتج عن تفعيل المستقبل الأدرينرجي يعاكس الأفعال الناجمة عن تفعيل مستقبل الليكوتروين، فإن التريوتالين هو بالضرورة حاصر فيزيولوجي. والجواب هو (C).

8. يتفاعل المعاكس الكيميائي مباشرة (كيميائياً) مع الدواء المقلد وليس مع المستقبل. والجواب هو (D).
9. إن المعاكس الدوائي يحتل المستقبلات دون تفعيلها. والجواب هو (A).
10. إن منحنيات الجرعة- والاستجابة الكمية توفر لنا معلومات حول التوزيع الإحصائي للحساسية الدوائية. الجواب هو (E).
11. إن الهرمونات الستيرويدية (مثل الكورتيزول، الهرمونات الجنسية، والألدوسترون). تنتشر عبر الغشاء الخلوي إلى السيتوبلازم لترتبط بمستقبل داخل خلوي. ومن ثم يقوم معقد هرمون- مستقبل بتفعيل عملية التعبير عن المورثة. الجواب هو (C).
12. تمثل الفعالية العظمى أكبر استجابة يمكن للدواء إحداثها. الجواب هو (B).
13. إن ارتباط المقلد إتمام سوف ينقص عندما يزداد تركيز المقلد الجزئي إلى مستويات عالية جداً. وعندما يزيح المقلد الجزئي أكثر فأكثر من جزيئات المقلد التام، فإن نسبة المستقبلات التي ترتبط بالمقلد التام سوف تهبط إلى الصفر، أي المنحني 5. والجواب هو (E).
14. يوضح المنحني 3 استجابة الجهاز الحيوي عندما يجتمع فيه تركيز عالٍ ثابت من المقلد التام مع تراكيز متزايدة من المقلد الجزئي. ويحدث هذا لأن النسبة المتزايدة من المستقبلات التي تربط المقلد الجزئي سوف تحدث في النهاية تأثيراً أعظمياً نموذجياً للمقلد الجزئي. والجواب هو (A).
15. إن المقلدات الجزئية (كما المضاهئات التامة) ترتبط إلى 100٪ من مستقبلاتها عندما يكون تركيزها مرتفعاً بدرجة كافية. ولذلك فإن منحنى الارتباط (ونكن ليس منحنى التأثير) سوف يتناهى إلى قيمة 100٪. وإذا ما كان منحنى التأثير هو المنحني رقم 4 وكان العديد من المستقبلات الاحتياطية موجوداً، فإن منحنى الارتباط يجب أن يتزاح إلى اليمين من المنحني 4 ($EC_{50} > EC_{50}$). ولذلك فإن المنحني 3 يوافق الشرح أفضل من المنحني 2. والجواب هو (C).

التراكبات الفارماكولوجية

Pharmacokinetics

3

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- حساب نصف عمر الدواء اعتماداً على تصفيته وحجم توزيعه $Volume of distribution$.
- حساب جرعات التحميل $loading$ والصيانة $Maintenance$ للأدوية الفسوية أو الوريدية انطلاقاً من المعطيات التالية: التركيز العلاجي الأدنى، الجاهزية الحيوية، التصفية، وحجم التوزيع.
- حساب التعديل اللازم على الجرعة لمريض ذو وظيفة كلوية ضعيفة.

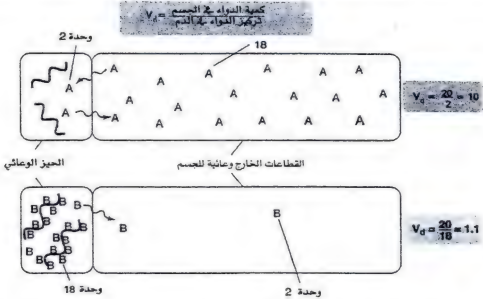
احفظ التعريف التالي

| المصطلح | التعريف |
|----------------------------------|---|
| نصف الحياة (الشبه) clearance | نسبة كمية الدواء في الجسم إلى تركيزه في بلازما الدم، في وحدة زمنية معينة. |
| تصفية الدم (الشبه) half-life | زمن نصف كمية الدواء في الجسم إلى تركيزه في بلازما الدم، في وحدة زمنية معينة. |
| الحالة المستقرة (Steady state) | حالة يكون فيها تركيز الدواء في الجسم ثابتاً، أي أن معدل دخوله إلى الجسم يساوي معدل خروجه منه. |
| التوافر الحيوي (Bioavailability) | نسبة الدواء التي تصل إلى مجرى الدم، بعد إعطائه عن طريق الفم، مقارنةً بـ 100% من الدواء الذي يُعطى عن طريق الوريد. |
| التوزيع (Distribution) | عملية انتقال الدواء من مجرى الدم إلى الأنسجة المختلفة في الجسم. |
| التخلص (Elimination) | عملية إزالة الدواء من الجسم، سواءً كان ذلك عن طريق التمثيل الغذائي أو الإخراج. |

المفاهيم

A. التركيز الدوائي الفعال: إن التركيز الدوائي الفعال هو تركيز الدواء عند موقع المستقبل (خلاقاً لتركيز الدواء والذي يسجل قياسه، كما في الدم مثلاً)، وفيما عدا الأدوية المبطئة موضعياً، فإن هذا التركيز غالباً ما يكون متناسلاً مع تركيز الدواء في البلازما، إن التركيز البلازمي يعتمد على سرعة إدخال الدواء (عبر الامتصاص) إلى البلازما، وسرعة توزيعه إلى النسيج المحيط (بما فيها الأعضاء المستهدفة)، وسرعة التخلص من الدواء أو بقائه من الجسم، وإن كان التوزيع جويماً، ويكون امتصاص الدواء في الزمن، إلا أنه بمعرفه سرعة دخول الدواء، فإنه يمكننا التمييز عن انعطافات الأخرى بشكل جيد عن طريق عاملين أساسيين: حجم التوزيع والتوافرية. إن لهذين العاملين قيم خاصة بتقدير بها كل دواء لدى إعطائه لمرضى معين، لا أن لها في الحقيقة قيم نسبية، هذه القيم هي الاعتبار مجموعة كبيرة من المرضى، ومن هنا يمكننا أن نلاحظ أن القيم النسبية هي التي نستخدمها في الممارسة.

B. حجم التوزيع (V_d): يرتبط حجم التوزيع مع التركيز في الدم، حيث أن: $V_d = \frac{\text{كمية الدواء في الجسم}}{\text{التركيز في الدم}}$



الشكل 1-3: تأثير ارتباط الدواء على حجم التوزع. إن الدواء A لا يرتبط بالبروتينات الكبيرة (الخطوط المتعوجة الغامقة) الموجودة في الحيزين الوعائي أو خارج الوعائي لهذه المتعضية الافتراضية في هذا الرسم. إن الدواء A ينتشر بحرية بين هذين القطاعين، ويوجد 20 وحدة من الدواء في الجسم فإن توزع الدواء بعد الوصول لحالة الثبات يعطي تركيزاً دموياً قدره 2. أما الدواء B فهو يرتبط بشراهة مع البروتينات في الدم. وإن انتشار الدواء B هو أقل بكثير من A. وعند الوصول لحالة الثبات، فإن وحدتين فقط تكون قد انتشرت إلى الحجم خارج الخلوي وتترك واثماً 18 وحدة في الدم. وفي كلتا الحالتين فإن الكمية الكلية للدواء في الجسم متساوية (20 وحدة)، إلا أن الحيزين الظاهريين للتوزع شديداً الاختلاف.

إن الرقم المحسوب والذي يمثل الحجم الظاهري للتوزع ليس له مكافئ فيزيائي مباشر. فإذا ما كان الدواء مرتبطاً بشراهة في النسيج المحيطية، فإن تركيز الدواء في البلازما قد ينخفض إلى قيم منخفضة جداً في حين أن الكمية الكلية للدواء في الجسم كبيرة. وكنتيجة لذلك، فإن حجم التوزع قد يتجاوز بعد كبير الحجم الكلي للجسم. فعلى سبيل المثال، فإن قيمة V_d لـ quinaquine هي 50 ألف لتر عند شخص يبلغ حجم جسمه 70 لتراً، ومن ناحية أخرى، فإن دواء الذي يتم احتجازه في قطاع البلازما بشكل كامل سوف يكون له حجم توزع مساو لحجم البلازما (أي حوالي 4% من وزن الجسم). ويمكن لحجم توزع الأدوية التي ترتبط في الأحوال الطبيعية إلى بروتينات البلازما مثل الألبومين أن يتغير بوجود أمراض في الكبد (عبر انخفاض إنتاجه للبروتين) والكلى (عبر ضياع البروتين في البول).

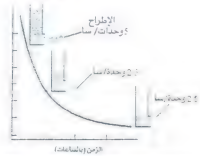
C. التصفية (CL): تربط التصفية ما بين سرعة التخلص من الدواء إلى تركيزه البلازمي:

$$(2) \quad CL = \frac{\text{سرعة التخلص من الدواء}}{\text{التركيز البلازمي للدواء}}$$

(الوحدات المستخدمة لقياس CL هي وحدة الحجم لكل وحدة زمن)

بالتنسبة لدواء يجري التخلص منه وفقاً لحركات الدرجة الأولى، فإن التصفية تكون ثابتة، أي أن نسبة سرعة التخلص من الدواء إلى تركيزه البلازمي تبقى ثابتة بغض النظر عن التركيز البلازمي (شكل 2-3). ويتراوح مقدار التصفية للأدوية المختلفة من كونها جزء صغير من الجريان الدموي إلى حد أعظمي من الجريان الدموي الكلي إلى العضو الذي يتم فيه التخلص من الدواء. إن تصفية دواء معين من قبل عضو ما يساوي إلى قدرة استخلاص العضو لهذا الدواء مضروباً بسرعة وصول الدواء إلى العضو. ولذلك فإن تصفية الدواء الذي يتم استخلاصه بشكل عالي الكفاءة من قبل عضو ما غالباً يتحدد تبعاً للصبيب الدموي، فمثلاً تتم تصفية الدم بشكل كامل من الدواء لدى مروره عبر العضو. وفي حالة أدوية كهذه، فإن التصفية الكلية من الجسم تعتمد على جريان الدم عبر العضو الذي يتم فيه التخلص من الدواء.

$$\text{معدل الإطراح} = \frac{\text{التركيز البلازمي (Cp)}}{\text{عدد الإطراح}} = \text{CL} \times \text{Cp}$$



الشكل 2-3: تبقى تصفية معظم الأدوية ثابتة على مدى مجال واسع من التراكيز البلازمية وبما أن سرعة التخلص من الدواء مساوية للتصفية مضروبة بالتركيز البلازمي، فإن التخلص من الدواء سيكون سريعاً في البداية ومن ثم يتباطأ مع انخفاض التركيز.

وفي مثل هذه الحالة، والحالات الأخرى (في حال وجود مرض أو أدوية تبدل من الصبيب الدموي قد يكون لها تأثير كبير على التصفية أكثر من تأثير الأمراض التي تصيب العضو نفسه.

مهارات حقلية: إطراح الدواء من الدرجة صفر (انظر الفصل 1)

إن الغالبية العظمى من الأدوية المستخدمة سريرياً تخضع لحركيات الدرجة الأولى المشروحة في النص. عدد أسماء ثلاثة أدوية هامة لا تخضع لهذه القاعدة. جواب مهم المهارات موجود في آخر هذا الفصل.

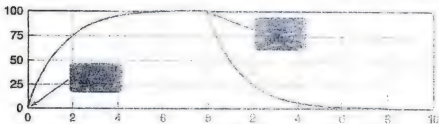
D. نصف العمر: إن نصف العمر ($t_{1/2}$) هو عامل يجري استنتاجه، وهو يتحدد بصورة كاملة من حجم التوزع والتصفية. ويمكن تحديد نصف العمر من خلال المخطط الذي يمثل المستوى الدموي للدواء بالنسبة للزمن (شكل 3-1)، أو من العلاقة التالية:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL} \quad (3)$$

وحتى يمكن التنبؤ بتغيرات نصف العمر فإننا نحتاج لمعرفة كل من المتغيرين الرئيسيين (V_d و CL). وإن الأمراض، والعمر، ومتغيرات أخرى تبدل تصفية الدواء بشكل أكثر بكثير من تغييرها لحجم توزع هذا الدواء. إلا أن نصف عمر الدواء قد لا يتغير على الرغم من تناقص تصفيته إذا ما تناقص حجم التوزع بنفس الوقت. ويحدث ذلك على سبيل المثال عندما يعطى الليدوكائين إلى مريض قصور القلب الاحتقاني. ويحدد نصف العمر السرعة التي يزداد معها تركيز الدواء في الدم خلال تسريبه المستمر بمعدل ثابت وكذلك السرعة التي ينقص بها هذا التركيز بعد إيقاف التسريب (الشكل 3-3).

E. الجاهزية الحيوية: إن الجاهزية الحيوية للدواء هو ذلك الجزء (F) من الجرعة المعطاة والتي تصل إلى الدوران الجهازى. وإن الجاهزية الحيوية يعتبر كاملاً (أو 100%) في حالة إعطاء الدواء وريدياً. بتأثير الامتصاص الغير كامل (أو كما يحدث في الأمعاء، عبر قذف الدواء بواسطة الناقل المعوي (P-glycoprotein)، الاستقلاب بالمعبر الأولي، أو أي توزع للدواء إلى النسخ الأخرى الذي يحدث قبل دخول الدواء إلى الدوران الجهازى. وحتى بالنسبة للأدوية ذات الجاهزية الحيوية المتساوي، فإن الدخول إلى الدوران الجهازى يحدث على مدى فترات متفاوتة من الزمن وهذا يعتمد على تركيبة الدواء وعوامل أخرى. ولكني ندخل هذه العوامل في الاعتبار، فإننا نقوم بمعاملة integration التراكيز البلازمية على مدى الزمن لتحصل على ما يسمى بالمساحة تحت منحنى التراكيز البلازمية (AUC) area under the Plasma concentration curve (الشكل 3-4).

F. الاستخلاص Extraction: يمكن تحديد عملية إزالة الدواء من قبل عضو ما عن طريق معدل الاستخلاص extraction أو الجزء من الدواء الذي تم إزالته من التروية الدموية لعضو ما أثناء مروره فيه



شكل 3-3: التركيز البلازمي (على شكل نسبة مئوية من التركيز الاستقرائي) للدواء يعطى عن طريق التسريب الوريدي بمعدل ثابت لمدة ثمانية أضعاف نصف العمر ومن ثم يوقف، يرتفع التركيز تدريجياً مع الزمن، وهو دائماً يصل إلى 50% من حالة الاستقرار Steady State بعد انقضاء فترة تساوي نصف عمر واحد، 75% بعد تسليع، غير، و87.5% بعد ثلاثة أضعاف عمر، وهكذا، إن تناقص التركيز بعد إيقاف إعطاء الدواء يتبع نفس نمط هذا التسليع، يبقى 50% بعد انقضاء نصف عمر واحد، 25% بعد انقضاء تسليع، غير، الخ. تتميز الأدوية التي تتبع حركيات الدرجة الأولى أن كلا طرفي المنحنى المتزايد والمتناقص يعميان نحو حالة الاستقرار (وضع الثبات steady state).

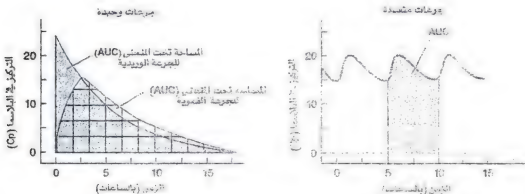
(الشكل 3-3)، وبعد وصول التركيز في البلازما إلى حالة الاستقرار، فإن معدل الاستخلاص هو أحد مقاييس لعملية التخلص من الدواء بواسطة هذا السنن. فإن الأدوية التي تتبع بمعدل استخلاص كبدي مرتفع يكون تأثيره نثرون عليها كبيراً وبالتالي فإن الجاهزية الحيوية لهذه الأدوية بعد إعطائها عن طريق الهم سيكون منخفضاً.

3. نظام الجرعة الدوائية: إن برنامج الجرعة هو عبارة عن خطة توضع من أجل إعطاء الدواء على مدى فترة من الزمن. وإن برنامج الجرعة المناسب هو الذي يحقق لنا مستويات علاجية من الدواء في الدم من دون تجاوز التركيز السمي الأدنى. ولما كانت نسبة التركيز البلازمي للدواء ضمن مجال محدد على مر فترات طويلة من العلاج، فإننا نستخدم خطة جرعات للصيانة، أما إذا دعت الضرورة لبلوغ المستوى المنشود للدواء في البلازما، فبجرعة واحدة نستخدم خطة جرعات تحميل loading dose وذلك لتصلح جميع الكمية المتبقية في الدواء. وتعتبر خطة الجرعة التي نطبق معرفتها بكل من التركيز العلاجي الأدنى والتركيز السمي الأدنى للدواء، وتكون الصيانة، وتكون الجرعة تحميل، وتكون الجرعة الصيانة مساو لمعدل التخلص منه في حالة الاستقرار (وهذا هو الحقيقة تعريف حالة الاستقرار)، فإن جرعة الصيانة تتعلق بالتصفية (انظر المادة 22 السابقة الذكر).

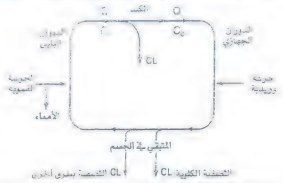
(4)

المعدل العلاجي = الجرعة / (الفترة بين الجرعات × الجاهزية الحيوية)

لاحظ أن لا علاقة مباشرة بحجم التسليع بهذا القانون، وإن المعدل المحسوب لجرعة الصيانة هو الجرعة الوسطية في وأحدة الزمن، وعندما نثري مثل هذه الحسابات علينا التأكد أن



الشكل 3-4: تستخدم المساحة تحت المنحنى لحساب الجاهزية الحيوية، ويمكن الحصول على AUC إما من الدراسات المجراة على جرعة واحدة (الرسم الأيسر) أو على قياسات لعدة جرعات (الرسم الأيمن). وتُحسب الجاهزية الحيوية (F) من: طريق الإعطاء AUC / وريدي AUC.



الشكل 3-5: توضح هنا مبادئ استخلاص الدواء وتأثير العبور الأولي. إن جزءاً من الجرعة الفعوية (الموتة) يضيع عبر استقلابه في الكبد والتكبد قبل دخوله إلى الدوران الجهازي؛ وهذا هو تأثير العبور الأولي. إن استخلاص الدواء من الدوران من قبل الكبد يساوي إلى التحريض الدموي مضروباً بالفارق ما بين تركيز الدواء الداخل والخارج، أي هو $Q \times (C_p - C_v)$.

الوحدات متوافقة. فعلى سبيل المثال، إذا ما كانت واحدة التصفية مل/د، فإن معدل الجرعة الناتج يقاس بالدقيقة، وفي حالة المعالجة المزمنة، يجب إعطاء الدواء عن طريق الفم؛ لذلك يجب أن تعطى الجرعات مرة واحدة فقط أو مرات قليلة في اليوم. وإن مقدار الجرعة اليومية (الجرعة بالدقيقة $\times 60$ دقيقة $\times 24$ ساعة) هي امتداد مبسط لما ذكر سابقاً. وعادة يتم تحديد عدد الجرعات التي تعطى في اليوم من نصف عمر الدواء والفارق بين التركيز العلاجي الأدنى والتركيز السمي الأدنى (راجع فقرة النافذة العلاجية، أدناه).

وإذا ما دعت الضرورة للمحافظة على التركيز فوق المستوى العلاجي الأدنى على الدواء، فإننا يمكن أن نعطى إما جرعة أكبر على فواصل طويلة أو جرعات أصغر كفواصل أكثر تواتراً وعندما يكون الفرق ما بين التركيزين السمي والعلاجي صغيراً فإننا يجب أن نعتد على طريقة إعطاء الدواء بجرعات أصغر وفواصل أكثر تجنباً لسمية الدواء.

2. جرعة التحميل، إذا ما دعت الحاجة للوصول إلى التركيز العلاجي بسرعة وكان حجم التوزع كبيراً، فإننا بحاجة إلى جرعة تحميل كبيرة تعطى عند بداية العلاج، ويتم حسابها من المعادلة التالية:

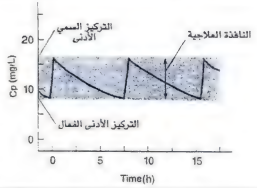
$$\text{جرعة التحميل} = \frac{\text{حجم التوزع} \times \text{التركيز البلاسمي المنشود}}{\text{الجاهزية الحيوية}} \quad (5)$$

لاحظ أن التصفية لا تدخل في حساب هذه العلاقة، وإذا ما كانت جرعة التحميل كبيرة جداً (V_d) أكبر بكثير من حجم الدم، فإن الجرعة يجب أن تعطى بحيث ينتج ارتفاع ذروة التركيز البلاسمي إلى مستويات عالية عن الحد -لأنه طور التوزع.

3. النافذة العلاجية، إن النافذة العلاجية (therapeutic window) هي المسافة الآمنة التي تفصل التركيز العلاجي الأدنى عن التركيز السمي الأدنى للدواء. ونستخدم هذا المفهوم عندما نريد تحديد المجال المقبول للمستويات البلاسمية للدواء عندما نعد برنامجاً للجرعة. لذلك فالتركيز الفعال الأدنى عادة ما يحدد المستويات الدنيا (trough) المرغوبة للدواء الذي يعطى بشكل متقطع. في حين أن التركيز السمي الأدنى يحدد التركيز البلاسمي الأعظمي (peak) المسموح به. فعلى سبيل المثال: إن للتيفوالدين مجالاً علاجياً يتراوح ما بين 7 إلى 10 ملغ/ل، ومجالاً سميّاً يتراوح ما بين 15 إلى 20 ملغ/ل. ولذلك فإن النافذة العلاجية للمريض يجب أن تظل محصورة بين المجال 6-17 ملغ/ل (الشكل 3-6). وللأسف فإن التراكيز العلاجية والسمية لبعض الأدوية تتفاوت بشكل كبير عن مريض آخر بحيث يستحيل التنبؤ بالنافذة العلاجية عند مريض، عا. وإن أدوية كثيرة يجب أن نأخذ بعين الاعتبار عند كل مريض على حدة.

4. ضبط الجرعة عندما يؤثر المرض على التخلص من الدواء: غالباً ما تؤدي أمراض الكلى أو انخفاض الإنتاج القلبي إلى انخفاض تصفية الدواء المعتمدة على الوظيفة الكلوية، إما تؤثر التصفية بالأمراض الكبدية فهو أقل شيوفاً إلا أنه قد يحدث. ويمكن تصحيح الجرعة عند مريض معوء الوظيفة الكلوية عبر ضرب الجرعة الوصلية عند الشخص الطبيعي في معدل تصفية الكرياتينين عند المريض إلى تصفية الكرياتينين الطبيعية (وهي تقرب من 100 مل/د أو 6 ل/ساعة).

$$\text{الجرعة المعدلة} = (\text{جرعة الوسطية} \times \frac{\text{تصفية الكرياتينين عند المريض}}{100 \text{ مل/د}}) \quad (6)$$



الشكل 3-6: النافذة العلاجية للتوفوللين عند مريض عمره 13 سنة. إن التركيز الفعال الأذني عند هذا المريض هو 8 ملغ/ل؛ والتركيز السمي الأذني هو 16 ملغ/ل. أشير إلى النافذة العلاجية بالمنطقة الملوثة. ولكي نحافظ على التركيز البلازمي Cp ضمن هذه النافذة، يجب أن يعطى الدواء مرة واحدة على الأقل كل فترة زمنية مساوية لنصف العمر (7.5 ساعة عند هذا المريض)، وذلك لأن التركيز الفعال الأذني هو نصف التركيز السمي الأذني ولأن Cp سوف يتناقص بمقدار 50٪ لدى انقضاء نصف عمر واحد. (ملاحظة: تطبق هذه الفكرة على الأدوية المغطاة بالشكل الاعتيادي، أي التحرر، إما التراكمب الدوائية بطيئة التحرر، فيمكن غالباً أن تعطى على فواصل أطول).

إن هذه المقاربة المبسطة تتجاهل الطرق غير الكلوية لتصفية الدواء والتي قد تكون ذات أهمية. فإذا ما كانت تصفية الدواء تتم جزئياً عبر الكلوية وجزئياً عبر طرق غير كلوية، فإن المعادلة السابقة ينبغي تطبيقها على الجزء من الجرعة الذي يتم التخلص منه بواسطة الكلوية. فمثلاً، إذا كانت تصفية 50٪ من الدواء تتم في الكلوية و50٪ في الكبد، وكانت الجرعة الطبيعية 200 ملغ/يوم، فإن الجرعة المصححة عند مريض تبلغ تصفية الكرياتينين لديه 20 مل/د ستكون:

$$\begin{aligned} \text{الجرعة} &= 100 \text{ ملغ/يوم} + 100 \text{ ملغ/يوم} \times \frac{20 \text{ مل/د}}{100 \text{ مل/د}} \\ \text{الجرعة} &= 100 \text{ ملغ/يوم} + 20 \text{ ملغ/يوم} = 120 \text{ ملغ/يوم} \end{aligned}$$

أسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متعمات للعبارة. اختر جواباً فقط أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-2: أدخل السيد جونز إلى المستشفى بسبب إصابته بذات رئة بالجراثيم سلبية الغرام وتم وصف صاد حيوي هو توبراميسين tobramycin. وإن قيمة CL وV للتوبراميسين هي 80 مل/د و40 لتر، على الترتيب.

- ما هي جرعة الصيانة الواجب إعطاؤها وريدياً كل 6 ساعات حتى تحصل في النهاية على تراكيز بلاسمية تبلغ 4 ملغ/ل بعد الوصول لحالة الاستقرار؟
 (A) 0.32 ملغ
 (B) 19.2 ملغ
 (C) 115 ملغ
 (D) 160 ملغ
 (E) 230 ملغ

- إذا اردت أن تعطي السيد جونز جرعة تحميل وريدية للوصول السريع إلى تركيز علاجي في البلازما يبلغ 4 ملغ/ل، فكم يتوجب عليك أن تعطي المريض؟
 (A) 0.1 ملغ
 (B) 10 ملغ
 (C) 115.2 ملغ
 (D) 160 ملغ
 (E) ولا أي مما سبق

- على الرغم من تثبيك التام بالمبادئ الأساسية لحركات الدواء، فإن مريضك الذي وضعته على المعالجة بالديجوكسين حدث لديه تسمم بالديجوكسين. ويبلغ مستوى الديجوكسين في البلازما لديه 4 نانوغرام/مل. والوظيفة الكلوية طبيعية ونصف العمر البلازمي للديجوكسين عند هذا المريض هو 1.6 يوم. فكم عليك أن توقف الديجوكسين لكي يصل المريض إلى مستوى أكثر أماناً ولكنه علاجي بنفس الوقت ويبلغ 1 نانوغرام/مل؟
 (A) 1.6 يوم
 (B) 2.4 يوم
 (C) 3.2 يوم

(D) 4.8 يوم

(E) 4.6 يوم

4. يتم تخليص الجسم من كل من الفيراباميل والفينيتوين عبر استقلابهما في الكبد. وتبلغ نصفية الفيراباميل 1.5 د/و (وهي متساوية تقريباً للجريان الدموي إلى الكبد)، في حين أن نصفية الفينيتوين تبلغ 0.1 د/و. وعندما تعطى هذين المركبين مع دواء يزيد الأثرية الكبدية المستقبلية للدواء مثل الريفامبين rifampin، فأي مما سيأتي يرجح حدوثه؟

(A) إن نصفية كل من الفيراباميل والفينيتوين سيزداد

(B) إن نصفية كل من الفيراباميل والفينيتوين سينقص

(C) لن تتغير نصفية الفيراباميل، في حين تزداد نصفية الفينيتوين

(D) لن تتغير نصفية الفينيتوين في حين تزداد نصفية الفيراباميل

5. أدخل رجل عمره 60 عاماً إلى المستشفى لإصابته باحتشاء عضلة قلبية ولا تنظميات بطينية شديدة وإن كل الدواء المضاد لاضطراب النظم الذي تم اختياره نافذة علاجية ضيقة؛ فالتركيز السمي الأصغري للدواء في البلازما يبلغ 1.5 مرة من التركيز العلاجي الأصغري. كما أن نصف عمر هذا الدواء يبلغ 6 ساعات، ومن الضروري المحافظة على تركيز بلازمي فوق المستوى العلاجي الأصغري نقادياً لأي اضطراب نظم قد يكون مميتاً. فأي مما سيأتي هو برنامج الجرعة الأكثر ملائمة؟

(A) مرة في اليوم

(B) مرتين في اليوم

(C) ثلاث مرات في اليوم

(D) أربعة مرات في اليوم

(E) تسريب وريدي مستمر

6. امرأة عمرها 50 عاماً مصابة بسرطان الثدي متقدم metastatic اختارت أن تشارك في تجربة على علاج كيميائي جديد. ولقد أعطى لها هذا الدواء عبر تسريب وريدي بمعدل ثابت يبلغ 8 ملغ/سا. ولقد تم قياس التراكيز البلازمية Cp وكانت النتائج كما في الجدول التالي:

| التركيز البلازمي (ملغ/ل) | الزمن بعد بدء التسريب (ساعة) | التركيز البلازمي ملغ/ل | الزمن بعد بدء التسريب (ساعة) |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 3.7 | 16 | 0.8 | 1 |
| 3.84 | 20 | 1.5 | 2 |
| 3.95 | 24 | 2 | 4 |
| 4 | 28 | 3 | 8 |
| 4 | 32 | 3.6 | 10 |

فانتماعداً على هذه النتائج فإنه يمكننا الاستنتاج أن:

(A) حجم التوزع يبلغ 30 لتر

(B) النصفية هي 2 ل/سا

(C) يتبع التخلص من الدواء حركات الدرجة صفر

(D) نصف الدم هو 6 ساعات

(E) مضاعفة معدل التسريب سوف يجعل التركيز البلازمي 16 ملغ/ل عند الساعة 40

7. تدرس عبادة المدينة مشروع استخدام الأدوية غير مسجلة generic من أجل توفير النفقات ولقد تم استشارة أخصائي يلم بالأدوية السريري حول الجاهزية الحيوية للأدوية غير المسجلة. ولقد أعلم المسؤول عن العبادة أن الجاهزية الحيوية لهذه الأدوية

(A) 100٪ ويتألف لأنظمة FDA بالنسبة للمستحضرات المعطاة عن طريق الحقن العضلي

(B) يبلغ 100٪ بالنسبة للمستحضرات الفموية التي لا تستقلب في الكبد

(C) تحسب من التركيز الأعظمي لدواء مقسوماً على الجرعة المعطاة

(D) هو عامل عام وذلك لأن الجاهزية الحيوية تحدد مقدار الجزء من الجرعة المعطاة الذي سيصل إلى الدوران الجهازية

(E) يساوي 1 (100٪) فقط بالنسبة للأدوية المعطاة بأي من الطرق الخالوية

8. أحضرت امرأة عمرها 19 عاماً إلى المستشفى بسبب وريز روي شديد. ولقد قررت أن تستخدم التيوفيللين الوريدي لتأجلها. وتشتمل سفريات الحركات الدوائية للتيوفيللون على: V_d تساوي 35 ل، CL تساوي 48 مل/د. نصف العمر 8 ساعات. فإذا ما بدأنا تسريباً وريدياً للتيوفيللون بمعدل 0.48 ملغ/د، فكم من الوقت نحتاج للوصول إلى نسبة 75-93٪ من حالة الاستقرار النهائية؟

- (A) 48 دقيقة تقريباً
(B) 5.8 ساعات تقريباً
(C) 6 ساعات تقريباً
(D) 8 ساعات تقريباً
(E) 32 ساعات تقريباً

الأمثلة 9-10، حدث لدى مريضك البالغ من العمر 74 عاماً والمصاب باحتشاء عضلة قلبية لانظمية قلبية شديدة. ولقد قررت أن تعطي الليدوكائين لعلاج هذا الاضطراب.

9. تم البدء بالتسريب الوريدي المستمر لليدوكائين بمعدل 1.92 ملغ/د في الساعة 8 صباحاً. وأن متغيرات الحركات الدوائية لليدوكائين هي: V_d تساوي 77 ل، CL تساوي 640 مل/د، نصف العمر يساوي 1.8 ساعة. إن التركيز البلازمي في حالة الاستقرار سيكون:

- (A) 40 ملغ/ل
(B) 3 ملغ/ل
(C) 0.025 ملغ/ل
(D) 7.2 ملغ/ل
(E) 3.46 ملغ/ل

10. مضى على المريض وهو يتلقى الليدوكائين 8 ساعات ولقد قررت أن تقيس تركيز الدواء البلازمي الذي اتضح أنه يساوي نصف القيمة المتوقعة. إن التفسير الأرجح لذلك هو

- (A) إن حجم توزع الليدوكائين عند المريض هو نصف القيمة الوسطية المعتادة
(B) إن تصفية الليدوكائين عند المريض تساوي ضعف القيمة الوسطية المعتادة
(C) إن نصف عمر الليدوكائين عند المريض هو أربعة أضعاف القيمة الوسطية المعتادة
(D) إن معدل تسريب الليدوكائين لهذا المريض أنقصت إلى النصف بشكل غير مقصود
(E) هناك خطأ مخبري في إجراء معايرة على الليدوكائين

11. يحتاج مريض ما إلى تسريب Procainamide. ويبلغ نصف عمر هذا الدواء 2 ساعة. ولقد تم البدء بتسريبه الساعة 9 صباحاً. وعند الواحدة بعد ظهر نفس اليوم تم سحب عينة من الدم لقياس تركيز الدواء الذي وجد أنه 3 ملغ/ل. فما هو التركيز المحتمل للدواء في حالة الاستقرار. لنقل مثلاً بعد 40 ساعة من التسريب؟

- (A) 3 ملغ/ل
(B) 4 ملغ/ل
(C) 6 ملغ/ل
(D) 9.9 ملغ/ل
(E) 15 ملغ/ل

12. أدخل مدمن على الأفيونات إلى قسم الإسعاف بحالة سبات عميق. ونقد ذكر رضائه أنه أخذ جرعة كبيرة من المورفين منذ 6 ساعات. ونقد أظهر تحليل للدم إن مستوى المورفين في الدم يبلغ 0.25 ملغ/ل. فعلى افتراض أن قيم الحركات الدوائية للمورفين عند هذا المريض هي V_d يساوي 200 ل، ونصف العمر 3 ساعات، فما هي كمية المورفين التي حقن بها المريض نفسه منذ 6 ساعات؟

- (A) 25 ملغ
(B) 50 ملغ
(C) 100 ملغ
(D) 200 ملغ

(E) إن المعطيات المذكورة أقل من أن تسمح لنا بمعرفة الكمية

13. سوف يتلقى متطوع سليم دواء جديداً في سياق الطور I من التجربة السريرية فإذا علم أن تصفية وحجم توزع الدواء عند هذا الشخص هي 1.386 ل/سا و 80 ل، على الترتيب، فإن نصف عمر الدواء عنده يساوي تقريباً

- (A) 83 سا
(B) 77 سا
(C) 58 ساعات
(D) 0.02

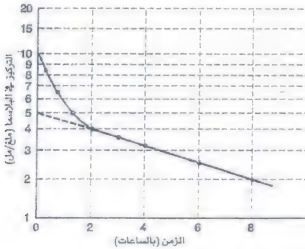
14. غالباً ما يعطى الجنتاميسين على شكل دفعات bolus وريدية متقطعة تبلغ 100 ملغ ثلاث مرات في اليوم للوصول إلى التركيز البلازمي الأقصى المنشود وهو 5 ملغ/ل تقريباً. ويتم تصفية الجنتاميسين (والتي تبلغ في الحالة السوية 5.4 ل/سا/70 كغ) بشكل كامل تقريباً عبر الرشح الكبي. إلا أنك وجدت أن تصفية الكرياتينين عند مريضك تساوي ثلث القيمة السوية. لذا فإن برنامج الجرعة البديهي عند هذا المريض سيكون

- (A) 20 ملغ ثلاث مرات باليوم
(B) 33 ملغ ثلاث مرات باليوم
(C) 72 ملغ ثلاث مرات باليوم
(D) 100 ملغ مرتين يومياً
(E) 150 ملغ مرتين يومياً

15. إن للإينالابريل (مثبط للأنزيم المحول للأنجيوتنسن) نصف عمر يبلغ 3 ساعات إلا أنه فعال وغير سمي عند معظم المرضى عندما يعطى مرة يومياً. وعلى افتراض أننا لا نعطي الدواء عن طريق الوريد، فإن هذا يشير إلى أن نسبة التركيز السمي الأصغري إلى التركيز الفعال الأصغري للإينالابريل يبلغ على الأقل

- (A) 2 (أي أن التركيز السمي هو ضعف التركيز العلاجي)
(B) 8
(C) 21
(D) 256
(E) إن المعطيات المتوفرة غير كافية لإعطاء الجواب

الأسئلة 16-18: تمت دراسة دواء جديد عند 20 متطوعاً سليماً لتحديد المتغيرات الأساسية لحركياته الدوائية. ولقد تم إعطاء جرعة 100 ملغ كدفعه وريدية لكل متطوع ومن ثم حلتلت العينات الدموية بفواصل مبينة في الشكل أدناه. ولقد تم تمثيل التراكيز البلاسمية الوسطية بواسطة الدوائر السوداء في كل مكان من الأوقات التالية بعد إعطاء الدواء: 5/30 د، 1 ساء، 2 ساء، 3 ساء، 4 ساء، 6 ساء، 8 ساء.



16. إن نصف عمر الدواء الجديد يقارب
(A) 1.5 ساء (B) 2 ساء
(C) 4 ساء (D) 6 ساء
(E) 8 ساء

17. إن حجم توزع الدواء الجديد يقارب
(A) 0.05 ل (B) 0.1 ل
(C) 5 ل (D) 10 ل
(E) 20 ل

18. إن تصفية الدواء الجديد تقارب
(A) 0.43 ل/ساء (B) 0.86 ل/ساء
(C) 1.15 ل/ساء (D) 2.3 ل/ساء

(E) إن المعطيات المتوفرة غير كافية للإجابة

الإجابات

1. تعتمد جرعة الصيانة على المستوى البلاسمي وتصفية الدواء فقط:

$$\begin{aligned} & \text{معدل الدواء الداخل} = \text{معدل الدواء الخارج في حالة الاستقرار} \\ & \text{الجرعة} = \frac{\text{المستوى البلاسمي في حالة الاستقرار} \times \text{التصفية الجاهزية الحيوية (F)}}{1} \\ & = \frac{4 \text{ ملغ/ل} \times 0.08 \text{ ل/د}}{1} \\ & = 0.32 \text{ ملغ/د} \end{aligned}$$

وعندما نعطي الدواء بفواصل قدرها 6 ساعات:

$$\begin{aligned} & = 0.32 \text{ ملغ/د} \times 6 \text{ د} \times 60 \text{ صا} \times 6 \text{ سا} \\ & = 115.2 \text{ ملغ/جرعة كل 6 ساعات} \end{aligned}$$

الجواب هو (B).

2. تعتمد جرعة التحميل على حجم التوزع والتركيز البلاسمي المنشود:

$$\begin{aligned} & \text{جرعة التحميل} = \frac{V_d \times \text{التركيز المنشود}}{\text{الجاهزية الحيوية}} \\ & \text{جرعة التحميل} = \frac{1.40 \times 4 \text{ ملغ/ل}}{1} = 160 \text{ ملغ} \end{aligned}$$

الجواب هو (D).

3. بما أن المستوى الدوائي للدواء الخاضع لحركات الدرجة الأولى يهبط بمقدار 50% خلال كل نصف عمر لهذا

الدواء، فإن هذا المستوى سيكون 2 نانوغرام/مل بعد 1.6 يوم و1 نانوغرام/مل بعد 3.2 يوم، والجواب هو (C).
4. من الواضح أن الفيراباميل يستقلب بسرعة كبيرة بحيث أنه بمجرد وصول الدواء إلى الكبد يتم اختفاؤه، أي أنه يتحدد وفقاً للجريان الدموي، وإن ازدياد الأنزيمات الكبدية لن يزيد من عملية التخلص من هذا الدواء. إلا أن معدل التخلص من الفينيتوين يتحدد تبعاً لمعدل استقلابه نظراً لأن التصفية أقل بكثير من الجريان الدموي الكبدية، ولذلك فإنه يمكن لتصفية الفينيتوين أن ترتفع فيما لو سبب دواء ما ازدياد في الأنزيمات الكبدية، والجواب هو (C).

5. انطلاقاً من المعلومات المعطاة، فإذا ما كان التركيز العلاجي الأصغري للدواء الافتراضي 5% في البلازما هو 100 وحدة، فإن التركيز المسمي الأصغري هو 150 وحدة، وإذا ما أعطيت جرعة من الدواء تجعل التركيز البلاسمي 150 وحدة، فإنه يهبط إلى 75 وحدة بعد انقضاء نصف عمر واحد (6 ساعات)، وعلى اعتبار أن 75 وحدة هي أقل من التركيز العلاجي الأصغري، فإن الفواصل بين الجرعات طويلة جداً، ولذلك فإن أي برنامج إعطاء الجرعات بالفواصل المذكورة لن يفي بمتطلبات السؤال. لذا فإن تسريباً وريدياً مستمراً (والذي يمكننا النظر إليه على أنه إعطاء جرعات بشكل متقطع بفواصل متناهية في الصغر) سيكون مناسباً أكثر من أي من البرامج المقترحة، والجواب هو (E).

6. لدى تخصصنا للمعلومات المدرجة في الجدول، وفدو واضعاً إن التركيز البلاسمي في حالة يقرب من 4 ملغ/ل. كما تبين لنا كذلك إن 50% من هذا التركيز قد تم الوصول إليه بعد 4 ساعات من التسريب، ووفقاً لمبدئ التسريب المستمر (الشكل 3-3)، فإنه يلزم مرور نصف عمر واحد للوصول إلى نصف التركيز النهائي؛ ولذلك فإن نصف عمر الدواء هو 4 ساعات. ويتبدل طرفي معادلة جرعة الصيانة (معدل الجرعة = $CL \times C_p$)، فيمكننا الاستنتاج أن التصفية = معدل الجرعة C_p أو 2 ل/صا. ويمكن حساب حجم التوزع من معادلة نصيب العمر (نصف العمر = $0.693 \times CL/V_d$) وهو يساوي 11.5 ل. إن هذا الدواء يتبع حركات الدرجة الأولى كما يبدو من الاقتراب المتروقي إلى التركيز البلاسمي في حالة الاستقرار. الجواب هو (B).

7. يتم حساب الجاهزية الحيوية من نسبة المساحة تحت المنحنى بعد الجرعة القموية ($AUC_{(0-\infty)}$) إلى AUC بعد الإعطاء الوريدي لنفس الجرعة ($AUC_{(iv)}$ ، الشكل 3-4)، وليس من قياسات التراكيز الأعظمية؛ إن العديد من الأدوية المعطاة فمئياً لا تمتص أو تستقلب بشكل كامل في لمعة الأمعاء؛ ولذلك ستكون جاهزيتها الحيوية أقل من 1 حتى ولو لم تستقلب في الكبد. ولا يمكن لإدارة الدواء والغذاء (FDA) أن تشترط حداً للتوافر الحيوي عبر أي شريط، إلا أنها تشترط فقط أن تكون الجاهزية الحيوية عبر هذا الطريق ثابتة إلى حد معقول فيما بين المستحضرات. وإن لبعض الأدوية جاهزية حيوية أقل من 1 حتى عندما تعطي عبر الجلد أو عضلياً.

- إن الجاهزية الحيوية هو عبارة عن نسبة كمية من الدواء الموجودة في دم الدوران إلى الكمية المتفاوتة (الموصوفة). والجواب هو (D).
8. إن اقتراب تركيز الدواء في البلازما إلى قيمته في حالة الاستقرار خلال التسريب المستمر يتبع منحنيًا ثابتًا (الشكل 3-3) يرتفع بسرعة بدايةً ومن ثم ينخفض بالتدريج. كما أن تركيز الدواء يصل إلى 50٪ من حالة الاستقرار لدى انقضاء نصف عمر واحد، 75٪ لدى انقضاء نصف عمر، 87.5٪ لدى انقضاء ثلاثة، و93.75٪ لدى انقضاء أربعة أنصاف الأعمار.
9. إن هذا الدواء يعطى بشكل متواصل؛ وإن تركيز حالة الاستقرار لدواء يعطى باستمرار يعطى بالعلاقة الموجودة في السؤال 1، لذلك فإن

$$\begin{aligned} \text{الجرعة} &= \text{المستوى البلازمي في حالة الاستقرار} \times \text{التصفية} \\ &= 1.92 \text{ ملغ/د} \times \text{CL}_{ss} / \text{CF}_{ss} \\ &= \text{CF}_{ss} \times \frac{1.92 \text{ ملغ/د}}{\text{CL}} \\ &= \text{CF}_{ss} \times \frac{1.92 \text{ ملغ/د}}{640 \text{ مل/د}} \\ &= \text{CF}_{ss} \times 0.003 \text{ ملغ أو 3 ملغ/ل} \end{aligned}$$

الجواب هو (B).

10. إن نصف العمر هو 1.8 ساعة، ويفترض أن يصل التركيز البلازمي إلى حالة الاستقرار بعد 8 ساعات (أكثر من أربعة أنصاف أعمار حيوية). ومن المعادلة المستخدمة في السؤال 9 نجد أن تركيز حالة الاستقرار يتعلق بالجرعة والتصفية، وليس بحجم التوزيع. أما إذا ما كان المستوى البلازمي للدواء أقل من المتوقع، فإن التصفية عند هذا المريض يجب أن تكون أكبر من المعدل. (في أسئلة من هذا النوع، لا يفترض أن هناك خطأ في التحليل أو الإعطاء ما لم تكن متأكدًا أن جميع الإجابات الأخرى خاطئة). الجواب هو (B).
11. اعتمادًا على المنحنى الذي يربط ما بين التركيز البلازمي ومدة التسريب (الشكل 3-3)، فإن الدواء سيصل إلى 50٪ من تركيزه النهائي في حال الاستقرار بعد انقضاء نصف عمر واحد، و75٪ بعد اثنين، وهكذا ومن الساعة 9 صباحًا إلى 1 بعد الظهر تكون قد مرت 4 ساعات أو نصف عمر. وذلك، فإن التركيز المقاس الساعة الواحدة يبلغ 75٪ من قيمة حالة الاستقرار ($\text{CF}_{ss} \times 0.75$). وسيكون تركيز حالة الاستقرار: 3 ملغ/ل مقسمة على 0.75 أي 4 ملغ/ل. والجواب هو (B).
12. وفقًا للمنحنى الذي يربط ما بين انخفاض التركيز البلازمي والزمن وذلك في الوقت الذي تجري فيه عملية التخلص من الدواء (الشكل 3-3)، فإننا نجد أن تركيز المورفين في البلازما مباشرة بعد الإعطاء كان أكبر بأربعة مرات من تركيزه عند إجراء القياس والذي تم بعد أخذ المورفين بستة ساعات أو ما يساوي نصف عمر حيوي. ولذلك فإن التركيز البلازمي للبني كان 1 ملغ/ل. ونظرًا لأن الكمية الموجودة في الجسم تساوي $\text{Cp} \times \text{Vd}$ (انظر المعادلة رقم 1 في هذا الفصل)، فإن الكمية الحقونة كانت $1 \text{ ل} \times 1 \text{ ملغ/ل}$ ، أي 200 ملغ. والجواب هو (D).
13. يمكن تقدير نصف عمر من

$$\begin{aligned} \text{نصف العمر} = t_{1/2} &= \frac{0.693}{\text{CL}} \times \text{Vd} \quad (\text{انظر المعادلة رقم 3 في هذا الفصل}) \\ &= \frac{0.693}{1.386 \text{ ل/سا}} \times 80 \text{ ل} \\ &= \frac{1}{2 \text{ ل/سا}} \times 80 \text{ ل} \\ &= 40 \text{ ساعة} \end{aligned}$$

الجواب هو (B).

14. إذا ما كانت تصفية الدواء تتم بشكل كامل تقريباً عبر الكلية وانخفضت تصفية الكرياتينين إلى ثلث القيمة السوية، فإنه يجب إنقاص الجرعة اليومية الكلية إلى الثلث. الجواب هو (B).
15. إذا ما أعطى الدواء مرة واحدة فقط في اليوم، فإنه تم ثمانية أنصاف عمر ($24 \text{ س} \div 3 \text{ س}$) ينقص خلالها التركيز البلازمي للدواء قبل حلول موعد الجرعة الثانية (الشكل 3-2). ومع مرور كل نصف عمر يتناقص التركيز بمقدار نصف التركيز السابق، أي مرفوعاً إلى القوة الثانية (نصف عمر واحد مرفوع إلى 50٪، نصف عمر، 25٪ الخ. وبما أن الفترة ما بين الجرعات أكبر بثماني مرات من نصف عمر الدواء، فإن التركيز الأعظمي هو أكبر بمقدار 2^8 أو 256 مرة تقريباً من التركيز الأسفري، وإذا ما افترضنا أن الدواء يبقى فعالاً عند وصوله للتركيز الأسفري،

- فإن "مساحة" النفاذة العلاجية ستكون 256 على الأقل. والجواب هو (D).
16. يطلب منا السؤال هنا تحديد نصف عمر الدواء. وعلى اعتبار أنه لم يتم تحديد نصف عمر التوزع، فإنه بإمكاننا الافتراض أن نصف عمر التخلص من الدواء هو العامل المطلوب، إن طور التخلص من الدواء على مخطط التركيز البلاسمي يأخذ خطأ مستقيماً على المخطط شبه اللوغاريتمي. ولذلك يمكن أن نستنتج أن الدواء الجديد يخضع لحركيات الدرجة الأولى، فهو أول ما نحتاجه لتحديد نصف العمر. وإن الخط المستقيم من المنحني يظهر تناقصاً بنسبة 50٪ من الزمن 2. ساعة (4 ملغ/ل) إلى الزمن 8 ساعة (2 ملغ/ل)، ولذلك فإن نصف العمر هو 8 ناقصاً منها 2، أي 6 ساعات وهو الجواب (D).
17. إن V_d ، حسب التعريف، هي كمية الدواء في الجسم مقسومة على التركيز البلاسمي. ولتحديد حجم التوزع، فيجب على الدواء أن يكون قد وصل لحالة التوازن بانتشاره إلى حجم التوزع. ولا يتم الوصول للتوازن حتى يكتمل طور التوزع. ولذلك لا يمكننا استخدام أي من المعطيات التي تسبق بدء طور التخلص من الدواء. ومن ناحية أخرى، فإن ما نعرفه من معطيات حول كمية الدواء في الجسم بشكل أكيد هو النقطة التي تقع مباشرة بعد إعطاء الدواء والتي يتساوى فيها هذه الكمية مع الجرعة المعطاة ونحن بحاجة لأن نعرف ما هو مقدار التركيز البلاسمي فيما لو كان التوزع آنياً. وهذا هو هدف تمديد الخط المستقيم حتى زمن الصفر. وإن الخط المنقطع يبين لنا منحني التركيز البلاسمي الذي كنا سنحصل عليه فيما لو كان التوزع يحدث آنياً. ونستنتج من تقاطع الخط الممدد مع محور التركيز البلاسمي إن تركيز الدواء في البلازما سيكون 5 ملغ/ل. ولذلك فإن $V_d = 100 \text{ ملغ} / 5 \text{ ملغ/ل}$ ، أي 20 ل وهو الجواب (E).
18. إن CL ، حسب التعريف، تساوي معدل التخلص من الدواء مقسوماً على التركيز البلاسمي. إلا أننا لم نعط معلومات مباشرة عن معدل التخلص من الدواء. ومن ناحية أخرى، فلقد كنا قد حددنا نصف عمر وحجم توزع الدواء، لذلك فيإمكاننا حساب التصفية من العلاقة: نصف العمر = $0.693 \times V_d / CL$. ويتعديل المعادلة يصبح: $CL = 0.693 \times V_d / E$. وباستخدام المعطيات من السؤالين 16 و 17 يصبح لدينا $0.693 \times 20 \text{ ل} / 6 \text{ س}$ ، أي 2.3 ل/سا (تقريباً). والجواب هو (D).



استقلاب الدواء

4

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- معرفة الطورين الرئيسيين I و II للتفاعلات الاستقلابية.
- شرح آلية حث الأنزيمات الكبدية ومعرفة ثلاثة أدوية مسببة له.
- معرفة ثلاثة أدوية تثبط استقلاب الأدوية الأخرى.

- معرفة ثلاثة أدوية تختلف في استقلابها من شخص لآخر بشكل محدود وراثياً.
- شرح تأثيرات التدخين والأمراض الكبدية والأمراض الكلوية على التخلص من الدواء.
- شرح السبل التي يستقلب بها الأستامينوفين إلى (1) نواتج غير ضارة عند أخذ جرعات طبيعية (2) نواتج سامة للكبد عند تناول جرعة مفرطة منه.

تعلم التعاريف التالية:

[illegible]

الحمد لله رب العالمين:

الحاجة إلى استقلاب الدواء: إن العديد من الخلايا التي تعمل كوابات لدخول الجزيئات الخارجية إلى الجسم (الأنساخ الرئوية، الظهارية المعوية، الخ) تمتلك جزيئات نافذة من عائلة البروتين السكري P والتي تتلبد الجزيئات الغير مرغوب فيها فوراً بعد الامتصاص. إلا أن هناك بعض الجزيئات الأجنبية التي بإمكانها التملص من هؤلاء الحراس وبالتالي فإنه يجري امتصاصها. ولذلك، تحتاج كل المتعضيات إلى آليات للتخلص من الجزيئات الأجنبية السامة بعد أن يتم امتصاصها وكذلك لطرح المواد غير المرغوب بها والمنتجة داخل الجسم. وإن أحد هذه الآليات هي عملية التحويل الحيوي *biotransformation* للأدوية، وهي عبارة عن آلية هامة ينهي الجسم بواسطتها فعل بعض الأدوية؛ إلا أنها في بعض الحالات تعمل على تفعيل طلائع الأدوية *prodrugs*. إن معظم الأدوية يمكن اعتبارها قابلة للانحلال في الدم، وهي مميزة، تسهل عملية امتصاصها عبر أغشية الحيوية. وهذه الخاصة تجعل إزالة الدواء من الجسم بطيئة جداً وذلك لسهولة عودة امتصاص الجزء من البول إلى الأنابيب البولي. ويسرع الجسم عملية الإطراح عبر تحويل الدواء إلى شكل أقل قابلية للانحلال في الدم، وأقل قابلية لعودة الامتصاص.

١٣. أنواع التفاعلات الاستقلابية:

1. **تفاعلات الطور I:** تشمل تفاعلات الطور I على الأكسدة Oxidation (وخاصة بواسطة الأنزيمات من مجموعة P450 والتي تسمى أيضاً أنزيمات الأكسدة مختلطة الوظيفة)، الإرجاع reduction، إزالة الأمين، والهيدرة hydrolysis، والأمثلة على ذلك موجودة في الجدول 4-2.
2. **تفاعلات الطور II:** هي تفاعلات تركيبية تشمل على إضافة (اقتران) مجموعات وظيفية من OH ، NH_2 ، SH على جزيئة الدواء. المجموعة المضافة قد تكون غلوكورونات، أمينات، غلوتاثيرون، غليسين، سلفات، والميثيل. ويكون معظم هذه المجموعات قطبياً نسبياً مما يجعل الناتج أقل قابلية للاندخال في الدم من الجزيء الأصلي للدواء. وتوجد الأمثلة على تفاعلات الطور II في الجدول 4-3.
3. **مواقع استقلاب الدواء:** إن الكبد هو أهم عضو لاستقلاب الدواء. كما تلعب الكلية دوراً هاماً في استقلاب بعض الأدوية. وهناك قلة من الأدوية (مثل الاستيريات esters) تستقلب في العديد من النسيج (الكبد، الدم، جدار الأمعاء، الخ) وذلك يعود للانتشار الواسع لأنزيماتها.
4. **العوامل المؤثرة على التحول الحيوي:** يمكن لمعدل التحول الحيوي للدواء أن يتفاوت بشكل كبير بين الأشخاص، وغالباً ما يتجهم هذا التفاوت إلى الاختلافات الوراثية أو اختلافات محدثة بفعل أدوية معينة. وبالنسبة لبعض الأدوية، فإن العمر والأمراض يحدثان فروقاً هامة في استقلاب الدواء.

الجدول 1-5: ملاحظة على تفاعلات الطور 1 لاستقلاب الدواء.

| نوع التفاعل | الركائز المتأثرة التمثيل التفاعلي |
|---|---|
| الأكسدة، نازعة هيدروجين على P450 | Barbiturates, amphetamines, phenylbutazone, phenytoin |
| إزالة N-أسيتيل | Morphine, caffeine, theophylline |
| إزالة O-أسيتيل | Codeine |
| الأكسدة N- | Acetaminophen, nicotine, mefenquato |
| الأكسدة S- | Thioridazine, cimetidine, chlorpromazine |
| إزالة الأمين Deamination | Amphetamine, diazepam |
| الأكسدة، غلبت أكسدة على P450 | Epinephrine |
| إزالة مجموعة الهيدروكسي Dehydrogenation | Ethanol, chloral hydrate |
| عمليات الإرجاع | Chloramphenicol, cimetazepam, dantrolene, naloxone |
| عمليات الهيدروليز hydrolyses | Procaine, succinylcholine, aspirin, cefibrate |
| الأمينات | Procainamide, lidocaine, indochacin |

يشكل الجنس أهمية بالنسبة لثلاثة من الأدوية فقط، مثل الإيثانول (خاصةً لتأثيره على الكحول بالعبور الأولي هو أخفض عند النساء منه عند الرجال)، وعلى اعتبار أن معدل التحويل الحيوي غالباً ما يكون هو المحدد الرئيسي للسمية، فإن اختلاف استقلاب الدواء يجب أن يُدعى بعناية عند وضع برنامج جرعات الدواء. إن التدخين هو من الأسباب الشائعة لتغيير الأثرية في الكبد وتؤثره قد يزيد من استقلاب بعض الأدوية (مثل التيوفيلين).

1. العوامل الوراثية: هناك عدد أجهزة لاستقلاب الأدوية تبدي اختلافاً فيما بين العائلات أو مجموع السكان وذلك على أسس وراثية.

a. هدرجة الاسترات Hydrolysis of esters: إن السوكسينيل كولين هو عبارة عن امستر يستقلب بواسطة الكولين استراز الموجود في البلازما (الكولين استراز الكاذب أو بيوتيريل كولين استراز). تحدث هذه العملية عند معظم الأشخاص بسرعة كبيرة بحيث أن مدة تأثير جرعة واحدة منه تبلغ حوالي 5 دقائق. إلا أن شخصاً من كل 2500 لديه شكل شاذ من هذا الإنزيم بحيث أنه يستقلب السوكسينيل كولين والاسترات المشابهة بشكل أبطأ. وعند مثل هؤلاء الأشخاص فإن جرعة واحدة من السوكسينيل كولين تسبب شللاً عصبياً عضلياً قد يدوم ساعات عديدة.

b. أسئلة الأمينات Acetylation of amines: يجري عملية استقلاب Isoniazid بعض الأمينات الأخرى مثل Procainamide بواسطة الأسئلة. إن الأشخاص الذين تكون قدرتهم على الأسئلة ضعيفة، وهم يدخون بغير الأسئلة. نجد لديهم أن الجرعات الطبيعية من هذه الأدوية تسبب لهم استجابات مقلوبة أو سمية. يشكل بطفيل الأسئلة 750 من البيض والأمريكيين من أصل إفريقي في الولايات المتحدة نسبة أقل بكثير من الآسيويين (1000 من الآسيويين). ويتم توريث سمة الأسئلة البليطة على شكل مورثة جسمية صاغرة. وهناك دليل يربط ما بين الأسئلة البليطة وزيادة العرضة لحدوث الذئب الحمامي المحدث بالأدوية.

الجدول 1-6: ملاحظة على تفاعلات الطور 2 لاستقلاب الدواء.

| نوع التفاعل | أدوية تخضع لهذا التفاعل |
|---|---|
| إضافة مجموعة الغلوكورونات Glucuronidation | Acetaminophen, morphine, diazepam, sulfathiazole, digoxin, digloxin |
| الأسئلة | Sulfonamides, isoniazid, clozapem, mesentine, dapsone |
| الاقتزان مع التلوتاتين | Ethacrynic acid, reactive, Phase I metabolite of acetaminophen |
| الاقتزان التلمسين | Salicylic acid, nicotinic acid (niacin), deoxycholic acid |
| الاقتزان مع السلفات | Acetaminophen, methylophen, osato |
| الاقتزان مع المثيل | Epinephrine, norepinephrine, dopamine, histamine |

| الجدول 4-4 قائمة جزيئية بالأدوية التي تتدخل بشكل مهم استقلاب الدواء المتواسط به P450 عند البشر. | | |
|---|---|--|
| عائلة CYP المحفزة | أهم الأدوية المحفزة | الأدوية التي يتحضر استقلابها |
| 1A2 | Dehydroepiandrosterone (from tobacco smoke), carbamazepine, phenobarbital, rifampin, omeprazole | Acetaminophen, clobazepam, haloperidol, theophylline, tricyclic antidepressants, (R)-warfarin |
| 2C9 | Ibuprofen, especially phenytoin, piroxicam, primidone, rifampin | Barbiturates, chloramphenicol, doxorubicin, ibuprofen, phenytoin, chlorpromazine, steroids, tolbutamide, warfarin |
| 2C19 | Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin | Tricyclic antidepressants, phenytoin, topiramate, (R)-warfarin |
| 2E1 | Ethanol, isoniazid | Acetaminophen, ethanol (minor), halothane |
| 3A4 | Barbiturates, carbamazepine, corticosteroids, efavirenz, phenytoin, rifampin, troglitazone | Antiarrhythmics, antidepressants,azole antifungals, benzodiazepines, calcium channel blockers, cyclosporine, delavirdine, doxorubicin, efavirenz, erythromycin, estrogens, HIV protease inhibitors, nefazodone, paclitaxel, proton pump inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, rifabutin, rifampin, sildenafil, SSRIs, tamoxifen, tenofovir, vincristine, vinorelbine |

ج. الأكسدة: لقد تبين أن أكسدة كل الـ debrisoquin, sparteine, فينورمين، ديكسترو ميتورفان، ميتورفانول، وبعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، بواسطة بعض النظائر الأيزيمية P450 يتم تحديدها وراثياً.

2. وجود أهمية أخرى: إن إعطاء الأدوية مع بعضها البعض قد يغير من استقلاب العديد من الأدوية واليات حدوث ذلك كالآتي:

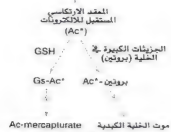
أ. الحث الأيزيمي: كما أثرننا سابقاً، فإن عملية الحث الأيزيمي عادة ما تتجـم عن ازدياد اصطناع الأنزيمات الكبدية المؤكسدة للدواء والمعتمدة على السيتوكروم P450. ويوجد العديد من الأنزيمات نظائر الأنزيمات عائلة P450، وتزيد الحثات الأيزيمية الاصطناعية من تطاير الأنزيمات. والحاثات نشالة لبعض هذه النظائر الأيزيمية والأدوية التي يزداد استقلابها كنتيجة لهذا الحث موجودة في الجدول 4-4. وعادة ما يلزم عدة أيام للوصول إلى قمة التأثير الحث؛ كما أن مدة مشابهة من الزمن تلزم لتراجع هذا التأثير بعد سحب الدواء الحاث. وهناك بعض الأدوية تحفز استقلابها الذاتي.

ب. مثبطات الاستقلاب: إن المثبطات الشائعة والأدوية التي ينشط استقلابها موجودة في الجدول 4-5. إن المثبطات الانتقائية هي أدوية تستعمل إلى نواتج تقوم وبشكل غير عكوس بتثبيط الأنزيم المستعمل. وتشتمل مثل هذه الأدوية على الاثينيل استراديول، الـ norethindrone، سيبرونولاكتون.

| جدول 4-5 قائمة جزيئية للأدوية التي تثبط بشكل مهم استقلاب الدواء المتواسط به P450 عند البشر. | | |
|---|--|--|
| عائلة CYP المثبطة | المثبط | الأدوية التي يتثبط استقلابها |
| 1A2 | Cimetidine, fluoroquinolones, grapefruit juice, macrolides, ticlopidine, zileuton | Acetaminophen, clobazepam, haloperidol, theophylline, tricyclic antidepressants (R)-warfarin |
| 2C9 | Amidolone, chloramphenicol, cimetidine, isoniazid, metronidazole, SSRIs, zalcitabine | Barbiturates, chloramphenicol, doxorubicin, ibuprofen, phenytoin, chlorpromazine, steroids, tolbutamide, (S)-warfarin |
| 2C19 | Omeprazole, SSRIs | Phenytoin, topiramate, (R)-warfarin |
| 2D6 | Amidolone, cimetidine, quinidine, SSRIs | Antidepressants, flecainide, lidocaine, mexiletine, opioids |
| 3A4 | Amidolone, azole antifungals, cimetidine, clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, fluoroquinolones, grapefruit juice, HIV protease inhibitors, nifedipine, norethindrone, quinidine, SSRIs, tenofovir, zalcitabine | Antiarrhythmics, antidepressants,azole antifungals, benzodiazepines, calcium channel blockers, cyclosporine, delavirdine, doxorubicin, efavirenz, erythromycin, estrogens, HIV protease inhibitors, nefazodone, paclitaxel, proton pump inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, rifabutin, rifampin, sildenafil, SSRIs, tamoxifen, tenofovir, vincristine, vinorelbine |

Ac-nlucuronide $\xrightarrow{\text{GSH}}$ Ac-sulfate

Cytochroma P450



شكل 4-1: استقلاب الأستامينوفين بالاقتران إلى مواد غير ضارة أو إلى مشتقات سامة. إن كل من غلوكورونيد الأستامينوفين، سلفات Acetaminophen ، والمركبات أسيامينوفين المقترن . هي مقترنات غير سامة تتجم عن تفاعل الطور II. أما Ac^* فهو المستقبل الارتكاسي السمي الناجم عن تفاعل الطور I. ويحدث التحول إلى المستقبل الارتكاسي عندما تستنفذ مخازن الكبد من السلفات والغلوكورونيد والغلوتاثيون أو تُغرق overwhelmed أو عندما تحفز أنزيمات الطور I.

سيكوبارييتال، ألوبيريتول، فلوروكسين، والبروبيول ثيويوراسيل. كما يمكن للاستقلاب أن يتناقص أيضاً بفعل عوامل من الجسم تؤثر على الدواء (أي فعل الجسم على الدواء (pharmacodynamic) مثل انخفاض الجريان الدموي إلى العضو المستقبل (مثل البروبيرانولول الذي يقلل الصبيب الدموي إلى الكبد).

c. **مُثَبِّطَاتُ البروتين السكري P المعوي:** إن البروتين السكري P (P-gp) هو عبارة عن منظم مهم للقلل المعوي للأدوية وهو عادة ما يعمل على طرد الأدوية من المخاطية المعوية إلى اللمعة (إن الأعضاء الآخرين من عائلة P-gp توجد في الحاجز الدموي الدماغي وفي الخلايا السرطانية ذات المقاومة المتعددة). إن الأدوية التي تثبط P-gp المعوي تحاكي بعملها مثبطات استقلاب الدواء وذلك عبر زيادة الجاهزية الحيوية ويمكن أن تسبب تراكيز بلاسمية سمية للأدوية المعطاة بالجرعات غير السمية في الحالات السوية. وتشتمل مثبطات P-gp على الفيراباميل، Mibefradil (حاصر كالسيوم لم يعد متوفر في الأسواق)، وبعض من مكونات عصير الكريفون. وإن من الأدوية العامة والتي تطرد في الحالة الطبيعية بواسطة P-gps (ويالتالي يمكن أن تصبح أكثر سمية عندما تعطى مع مثبط P-gp) نذكر Saquinavir، Cyclosporine، Digoxin.

E. **الاستقلاب المولد لواد سامة:** إن استقلاب الدواء غير مرادف لمصطلح إبطال مفعول الدواء drug inactivation، حيث أن بعض الأدوية تحول إلى نواتج فعالة بعد استقلابها. وإذا ما كانت هذه النواتج سامة، فإنه قد تحدث أذية شديدة، ومن الأمثلة العامة نذكر Acetaminophen عند أخذه بجرعات مفرطة جداً (الشكل 4-1). يجري اقتران Acetaminophen مع الغلوكورونيد والسلفات لبشكل مشتقات غير ضارة عندما تؤخذ بالجرعات الطبيعية، ولكن عند تناول جرعة مفرطة جداً، فإن السيل الاستقلابية تصاب بالإغراق، ويقوم جهاز معتمد على P450 بتحويل بعضاً من الدواء إلى مستقبل وسيطي ارتكاسي (N-acetyl - P-benzoquinoneimine). ومن ثم يقترون هذا المستقبل الوسيط مع الغلوتاثيون لتشكيل منتج ثالث غير ضار في حال كانت مخازن الغلوتاثيون كافية، ولكن إذا ما استنفذت مخازن الغلوتاثيون، فإن المستقبل الوسيط الارتكاسي يتحد مع البروتينات الأساسية للخلية الكبدية مما يسبب موتها. فإن الإغراق القوي للمركبات المانحة للسلفهيدريل (مثل acetylcysteine) قد يكون منقذاً للحياة بعد أخذ جرعة مفرطة، وفي أمراض الكبد الشديدة، فإن مخازن الغلوكورونيد، والسلفات، والغلوتاثيون قد تكون مستنفذة، مما يجعل هؤلاء المرضى أكثر عرضة لحدوث السمية الكبدية حتى مع جرعات Acetaminophen القريبة من الطبيعي. ويمكن لحالات الأنزيمات (مثل الإيثانول) أن تزيد من سمية Acetaminophen وذلك لأنها تزيد من الاستقلاب بتفاعلات الطور I أكثر من تفاعلات الطور II، مما يؤدي إلى ازدياد وإنتاج المستقبل الارتكاسي.

الأُسْـلَـة

توجيهات (الأسئلة 8-1): إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو تتمم للعبارة. اختر جواباً فقط أو تتمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. قمت بتشخيص الربو عند مريض عمره 19 سنة جاء يشكو من هجمات متكررة نوبية من التنفس القصبي مع وزين. ولقد كانت تجربة تجنب المحسسات فاشلة. وسيتم علاج المريض بعدة أدوية ولكنك تفكر في التداخلات الدوائية الناجمة عن التغيرات التي ستحصل في استقلاب الدواء عند هذا المريض. إن استقلاب الدواء عادة ما ينجم عنه ناتج يتميز بأنه

- (A) يغلب أن يتوزع داخل الخلية
(B) أقل قابلية للانحلال في الدم من الدواء الأصلي
(C) يغلب أن يعاد امتصاصه من قبل الأنابيب الكلوية
(D) أكثر قابلية للانحلال في الدم من الدواء الأصلي
(E) يغلب أن يسبب تأثيرات جانبية
2. إذا ما تسببت المعالجة بالأدوية العديدة حثاً لاستقلاب الدواء عند مريضك، فإن ذلك سوف
(A) يسبب ازدياداً في الشبكة الاندوبلاسمية المساء
(B) يسبب ازدياداً في الشبكة الاندوبلاسمية الخشنة
(C) يسبب نقصاً في الأنزيمات في الجزء القابل للحل من السيويلاسم
(D) يتطلب 3-4 أشهر لاكماله
(E) يكون غير عكوساً
3. إن العامل الذي يغلب أن يسبب ازدياداً في مدة تأثير دواء يستقلب جزئياً بواسطة CYP3A4 في الكبد هو
(A) الإغطاء المزمّن للفينوبارييتال قبل وأثناء المعالجة بالدواء المذكور بالسؤال
(B) المعالجة المزمّنة بالسيميبتدين قبل أو أثناء المعالجة بالدواء المذكور بالسؤال
(C) إزاحة الدواء عن مواقع الارتباط في النسيج بفعل دواء آخر
(D) ازدياد النتاج القلبي
(E) الإغطاء المزمّن للريفامبين
4. أي مما سيأتي هو من تفاعلات الطور II لاستقلاب للدواء؟
(A) الأستلة (B) نزع الأمين
(C) الهدرله (D) الأكسدة
(E) الإرجاع
5. لقد أدت التقارير التي تحدثت عن حدوث اضطراب نظم قلبي ناجمة عن التراكم الدموي العالية بشكل غير اعتيادي لدوائين مضادين للهيستامين هما تيرفينادين وأستيميزول إلى سحبهما من الأسواق. إن هذه التأثيرات تفسر بـ
(A) المعالجة المتزامنة مع الفينوبارييتال
(B) استعمال هذين الدوائين من قبل المدخنين
(C) استعمال الدوائين من قبل أشخاص من أصول آسيوية
(D) استعداد وراثي لاستقلاب السوكسينيل كولين ببطء
(E) معالجة هؤلاء المرضى بالكتيكونايزول المضاد للفطور
6. أي من الأدوية التالية يترافق مع استقلاب عند القوقازيين والأمريكيين من أصل إفريقي أبطأ منه عند معظم الآسيويين؟
(A) Cimetidine (B) Procainamide
(C) Quinidine (D) Rifampin
(E) Succinylcholine
7. أي من الأدوية التالية يمكن أن تثبط الأنزيمات الميكروومية P450 الكبدية المسؤولة عن استقلاب
swarfarin
(A) Cimetidine (B) Ethanol
(C) Phenobarbital (D) Procainamide
(E) Rifampin
8. أي من الأدوية التالية التي هدرلته بواسطة أنزيم بلاسمي يكون منخفض الفعالية بشكل شاذ عند حوالي شخص واحد من 2500؟
(A) Cimetidine
(B) Ethanol
(C) Procainamide
(D) Rifampin
(E) Succinylcholine

توجيهيات: الأسئلة 9-10: تتألف الأسئلة المتسلسلة في هذا القسم من مجموعة من الخبرات مرقمة أجيدياً وتتبع مجموعة من العبارات المرقمة. اختر جواباً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن اختيار الخيار المرقم أجيدياً مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختباره إطلاقاً.

- Cimetidine (A)
 Ethanol (B)
 Ketoconazole (C)
 Procinamide (D)
 Quindine (E)
 Sildenafil (F)
 Succinylcholine (G)

9. إن المعالجة بهذا الدواء لمدة 5-7 أيام يمكن أن تزيد من سمية الاستيامينوفن.
 10. هو دواء يخضع للاستقلاب بالعبور الأولي بشكل أكبر عند الرجال من النساء.

الإجابات

1. عادة ما ينتج عن التحويل الحيوي biotransformation ناتج أقل قابلية للانحلال بالدم. الجواب هو (B).
2. إن الشبكة الأندوبلازمية المساء (والتي تحتوي على أنزيمات الأكسدة الاستقلابية مختلفة الوظيفة) تزداد بشكل انتقائي بواسطة "الحمضات". الجواب هو (A).
3. يمكن للفينوباريتال أن يحث الأنزيمات المسؤول عن استقلاب الدواء وبذلك فهو قد ينقص من مدة تأثير الدواء. وإن إزاحة الدواء من النسيج يمكنه أن يزيد مؤقتاً من قوة تأثيره إلا أنه سينقص من حجم التوزع وبذلك يقلل من نصف العمر. إن السيميتدين هو مثبط للـ P450 وهو يمكن أيضاً أن ينقص الجريان الدموي الكبدي ضمن بعض الظروف. الجواب هو (B).
4. إن الأسئلة هي من تفاعلات الطور II الاقتراعية. الجواب هو (A).
5. إن المعالجة بالفينوباريتال والتدخين يترافقان مع ازدياد استقلاب الدواء وبالتالي مع مستويات دموية أخفض وليس أعلى. إن الأشخاص من أصول آسيوية لديهم احتمال كبير لاستقلاب بعض الأميدات (ايزونيازيد، بروكاثين أميد) بسرعة أكبر؛ ولا يبدو أن الآسيويين يستقبلون مضادات الهيستامين بشكل يختلف عن بقية المجموعات العرقية. وإن الكيتوكونازول، إتراكونازول، اريثروميسين، ومادة ما هي عصير الكريفون تبطئ من استقلاب بعض مضادات الهيستامين "غير المركنة" والجواب هو (E).
6. يستقلب البروكاثين أميد والهيدرالازين والاييزونيازيد بواسطة عملية الأستلة N- وهي عملية أنزيمية أبطأ من المعدل عند 20% لدى الآسيويين و50% من القوقازيين والأمريكيين من أصل إفريقي الجواب هو (B).
7. إن السيميتدين دواء شائع الاستخدام وله قدرة معروفة على تثبيط الاستقلاب الكبدي للعديد من الأدوية. الجواب هو (A).
8. عادة ما تتم هدلة السوكسينيل كولين في الحالات الطبيعية بسرعة كبيرة بواسطة الكولين استراز البلاسيمي (الكولين استراز - الكاذب). إلا أن هذا الأنزيم يكون شاداً عند حوالي 1/2500 من الأشخاص وبالتالي تصعب مدة تأثير السوكسينيل كولين عند هؤلاء المرضى طويلة بشكل غير عادي. الجواب هو (E).
9. يتم التخلص من الاستيامينوفين في الحالات الطبيعية بواسطة تفاعلات الاقتران من الطور II. وتعتمد سمية الدواء على الاستقلاب الارتكاسي المتوكسد الناتج بواسطة الأنزيمات المؤكسدة P450. وإن الأدوية التي تسبب تحفيزاً للأنزيمات P450 مثل الريفامبين يمكن أن تزيد من إنتاج هذا المستقلب السام. وإن للايثانول مثل هذا التأثير وبالتالي فهو يخفض مقدار من الجرعة المسببة للسمية الكبدية. والجواب هو (B).
10. إن الأيثانول عرضة للاستقلاب في المعدة والكبد. ويتنص الرجال باستقلاب أكبر للايثانول في المعدة من النساء وهذا لا يتعلق بالوزن أو بعوامل أخرى. والجواب هو (B).

الأهداف

تعلم التعاريف التالية

| الجدول 5-1: تعاريف خاصة بعملية تقييم الدواء. | |
|--|--|
| المصطلح | التعريف |
| دراسة واحدة التعمية- Single-blind study | تجربة سريرية يبرف فيها الباحثون (ولكن ليس الأشخاص الذين تجري عليهم التجربة) أي من الأشخاص يتلقون الدواء الفعال وأي منهم يتلقون الموهم (Placebos) |
| دراسة مزدوجة التعمية- Double-blind study | تجربة سريرية لا يعرف فيها الأشخاص ولا الباحثون أي الأشخاص يتلقون المادة الموهمة؛ وهناك فريق ثالث هو الذي يعلم على هذا الأمر. |
| IND Investigational New Drug Exemption | طلب يقدم إلى FDA للسماح بالتجارب على دواء جديد؛ فهو يحتاج إلى تقديم معلومات حول استعمال هذا الدواء عند الحيوانات |
| NDA New Drug Application | موافقة FDA على تسويق دواء جديد من أجل الاستخدام السريري الاعتيادي. |
| الدواء الموهم- Placebo | دواء غير فعال "أثبت" يصنع بحيث يشابه المستحضرات الدوائية المدروسة قدر الإمكان. |
| الأطوار 1 و 2 والتجارب السريرية | الأجزاء الثلاثة للتجربة السريرية التي تجري قبل تقديم طلب NDA إلى FDA |
| الشاهد الإيجابي- Positive control | هي معالجة معيارية معروفة تستخدم مع الدواء الموهم وذلك من أجل التقييم الكامل لسلامة وفعالية دواء جديد بالنسبة للأدوية الأخرى المتوفرة. |
| التأثير الطافر- Mutagenic | تأثير يطرأ على المميزات الوراثية للخلية أو العنصرية أي هي طفرة في DNA؛ ويمكن كشفها في النضيات الصغيرة بواسطة اختبار Ames test |
| التأثير المشوه- Teratogenic | تأثير يطرأ على تطور العنصرية بنجم عنه بنية أو وظيفة شاذة؛ وهو لا يورث عادة. |
| التأثير المسرطن | تأثير يؤدي إلى إيجاد مساقات الخباثة. |
| الأدوية اليتيم- Orphan drugs | أدوية ظهرت لمعالجة أمراض تصيب عدداً قليلاً من المرضى. وهناك بعض البلدان تمنح ميزات تجارية معينة للشركات التي تطور أدوية للأمراض النادرة شائعة إلى أي دواء لم تسوق أو لم تطور بسبب عدد المرضى القليل جداً للذين يستخدمونها. |

المفاهيم:

A. **الأمان والفعالية:** نطراً إلى أن المجتمع يتوقع أن تكون الأدوية الموصوفة من قبل الأطباء آمنة وفعالة، فإن الحكومات تقوم بتسييط تطوير وتسويق الأدوية الجديدة. وإن إدارة الدواء والغذاء (FDA) Food & Drug Administration هي الهيئة المنظمة في الـ USA التي تقترح وتطبق هذه الضوابط. وحتى تسمح الـ FDA بإجراء الاختبارات على الإنسان فإن يشترط تقديم دليل على الأمان النسبي للدواء (الذي يشق من اختبارات السمية الحادة وتحت الحادة المجرأة على الحيوانات) والتأثير العلاجي المحتمل (والذي يشق من مشاهدة التأثيرات الدوائية على الحيوانات). كما يطلب إعطاء بعض المعلومات عن الحرائك الدوائية للمركب قبل بدء عملية التقييم السريري. أما نتائج اختبارات السمية المزمنة، فلا يشترط عادة توفرها قبل بدء الدراسات على الإنسان. وبين الشكل 5-1 عملية تطوير الدواء الجديد والمستويات المختلفة للاختبارات والضوابط. وتبلغ تكلفته تطوير دواء جديد (بما فيها تكلفة المحاولات الفاشلة والجزئيات المستهدفة)، في أيامنا هذه عدة مئات من ملايين الدولارات.

B. **التجارب على الحيوان:** إن كمية التجارب على الحيوان اللازمة قبل بدء الدراسات على الإنسان تتعلق بالاستخدام المنشود للدواء ويعنى إلحاق تطبيق الدواء في الممارسة السريرية. ولذلك فإن الدواء الذي يمتزم استخدامه بالطريق الغير جهازى ويشكل قليل يتطلب اختبارات أقل من الدواء الذي يعد للاستخدام الجهازى المزمّن.



الشكل 5-1: عمليات التطوير والاختيار اللازمة للوصول دواء جديد إلى أسواق الـ USA. قد تختلف بعض الخطوات بالنسبة للأدوية المستخدمة في الأدوية المهددة للحياة.

إن الأدوية المضادة للسرطان والأدوية المعدة للاستخدام في مرض الـ AIDS يكفي توفير كمية أقل من الأدلة حول السلامة مما يطلب في حالة الأدوية المستخدمة لعلاج الأمراض الأقل تهديداً وهي غالباً ما تتم دراستها الموافقة عليها وفقاً لجدول زمني أسرع.

1. **السمية الحادة:** تترك دراسات السمية الحادة من أجل جميع الأدوية وتشتمل هذه الدراسات على إعطاء جرعات مفردة متزايدة من الدواء وصولاً إلى المستوى المميت عند نوعين من الحيوانات على الأقل، مثلاً عند حيوان قارص وآخر من غير القوارض.
2. **السمية تحت الحادة والمزمنة:** تترك دراسات السمية تحت الحادة والمزمنة لمعظم الأدوية وخاصة الأدوية المعدة للاستخدام المزمن. وعادة ما تجرى الاختبارات على مدى فترات زمنية أقل تساوي الفترة الزمنية التي سيطبق خلالها الدواء على الإنسان، أي عادة 2 إلى 4 أسابيع (للسمية تحت حادة) أو 6 إلى 24 شهراً (للسمية المزمنة). وتجري هذه التجارب أيضاً على نوعين من الحيوانات على الأقل.

- C. أنواع التجارب الحيوانية: غالباً ما تشتمل التجارب المجرىة على الحيوانات على تجارب مسموح عامة للتأثيرات الدوائية، مراقبة الوظيفة الكبدية والكلى، اختبارات على الدم والبول، فحص عياني ومجهري للنسج، واختبارات على التأثيرات التناسلية والتأثيرات المبرقنة.

- التأثيرات الوائية: هي عبارة عن شرح لكل التأثيرات الوائية للدواء (مثل تأثيراته على ضغط الدم، فعالية الجهاز الهضمي، التنفس، الوظيفة الكلوية، الوظيفة الغدية، والجهاز العصبي المركزي).
التأثيرات المشعشة والطفيرة: تشمل اختبارات السمية التمهيلية على دراسة تأثيرات الدواء على الخصوبة ودراسة تأثيرات المشعشة والطافرة. ويمكن تعريف التأثيرات المشعشة *Teratogenic* على أنه إحداث عيوب تطورية في الجنين (وذلك بعد تعرض الجنين لدواء ما أو للأشعة، الخ.) ويدرس توليد التشوهات عبر علاج الإناث الحوامل على نوعين من الحيوانات على الأقل، في أوقات منتقاة خلال فترة مبكرة من الحمل أي في مرحلة تشكل الأعضاء ومن ثم فحص الأجنة أو المواليد فيما بعد بحثاً عن أي شذونات. ومن الأمثلة على أدوية تعرف بتأثيراتها المشعشة تذكر التاليدوميد، الإيثانول، القشريات السكيرية، فالبرويك أسيد، أيزوتريتينين، وأرقرين، ليتيوم، الأندروجينات، أما توليد العفشات *Mutagenesis* فهو عبارة عن إحداث تغيرات في المادة الوائية للحيوانات بأي عمر وبالتالي التسبب يحدث شذونات الموراث. إن اختبار إيسس هو الاختبار المعاياري لتقابلية إحداث العفشات وهو يجري في الزواج ويستخدم سلالة خاصة من جرثومة السالمونيلا والتي تعتمد بصورة طبيعية على غذيات معددة في وسط الزرع. وإن زوال هذا الاعتماد خلال التعرض لدواء الاختبار يشير إلى وجود الطفرة أما الاختبار المميت المسيطر فهو اختبار لتقابلية إحداث العفشات يجري على الفئران حيث يتم تعريض الحيوانات الذكر لمادة الاختبار قبل الزواج، وإن وجود شذونات في نواتج هذا التزاوج (فقدان أجنة، أجنة مشوهة (الخ) يشير إلى حدوث طفرة في الخلايا المنشطة عن الذكر. وإن للعديد من المبرسطنات (مثل الأفلاتوكسين، أدوية العلاج الكيميائي، والسرطان، وأدوية أخرى ترتبط مع DNA) تأثيرات مدملة للطفلات.

3. التسرطن Carcinogenesis: إن التسرطن هو إحداث مظاهر الخباثة في الخلايا. ويسبب صعوبة وتكلفة دراسة التأثير السرطن، فإنه غالباً ما يستخدم اختبار Ames لمسح المواد الكيميائية، وذلك بسبب وجود درجة عالية نوعاً ما من العلاقة فيما بين توليد الطفرات في اختبار Ames والتسرطن في بعض الاختبارات الحيوانية. ومن المواد المعروفة بتأثيراتها المسرطنة نذكر القطران، أفلاتوكسين، دي مثيل نيتروز أمين والنيتروزامين الأخرى، urethane، فنييل كلوريدا، والهيدوكربونات العطرية عديدة، الحلقة في دخان التبغ مثل بنزوبيرين.

D. التجارب السريرية: يحتاج اختبار الدواء على الإنسان في الولايات المتحدة موافقة على طلب يقدم من قبل المصنع إلى FDA وهو استثناء الدواء الجديد التجريبي (Investigational New Drug Exemption (IND (شكل 1-5). وتقسم التجربة السريرية الرئيسية بشكل غير رسمي إلى ثلاثة أطوار قبل تقديم طلب لدواء جديد (NDA) New Drug Application ويشتمل NDA على طلب الموافقة على تسويق الدواء الجديد للاستعمال السريري. أما الطور الرابع من الدراسة فيأتي بعد الموافقة على NDA.

1. الطور I: تشتمل تجربة الطور I على التقييم الدقيق للعلاقة بين الجرعة والاستجابة عند عدد صغير من المتطوعين الأصحاء (مثلاً 20-30 شخص). وهناك الاستثناء على ذلك يحدث عند إجراء التجارب على الأدوية الكيميائية للسرطان، حيث أنها تجري عبر إعطاء الدواء لمرضى السرطان، وتدرس التأثيرات الحادة للدواء في دراسات الطور I على مدى واسع من الجرعات، بدءاً من الجرعة التي لا تحدث أي تأثير ملحوظ وصعوداً إلى الجرعة التي تحدث إما استجابة فيزيولوجية هامة أو تأثيراً السمية ضئيلاً جداً.

2. الطور II: تشتمل تجربة الطور II على تقييم الدواء لدى استخدامه عند عدد متوسط من المرضى (100-300). المصابون بالداء المستهدف علاجه. وهنا يدخل الدواء الموهوم Placebo أو الدواء الشاهد الإيجابي Positive control drug في الدراسة وحيدة التنمية أو مزدوجة التنمية، وتجري الدراسة في ظل ظروف يجري التحكم بها بشكل حذر جداً كم ويناظر (يراقب Monitored) المرضى بشكل دقيق جداً، وغالباً في جناح الأبحاث في المستشفى، والهدف من هذه التجربة هو تحديد ما إذا كان لهذا الدواء التأثيرات العلاجية المرغوبة بالجرعات التي يمكن للمرضى تحملها.

3. الطور III: إن تجارب الطور III هي تجارب أكبر وأوسع تشتمل العديد من المرضى (1000-5000) أو أكثر ويتم في مراكز متعددة) وكذلك تشمل العديد من الأطباء الذين يستخدمون الدواء بالطريقة التي سيستخدم بها بعد انتهاء التجارب، مثلاً عند مرضى العيادات الخارجية Outpatients، وعادة ما تشمل مثل هذه الدراسات على الدواء الموهوم والدواء الشاهد الإيجابي ضمن تسمية مزدوجة متصالية، والهدف من التجربة هو مزيد من الكشف لطيف التأثيرات المفيدة للدواء الجديد، ولمقارنته مع العلاجات الأقدم، ولإكتشاف التأثيرات السمية (إن وجدت). والتي يندر حدوثها في دراسات الطور II بحيث يتعذر كشفها في ذلك الوقت.

4. الطور IV: يمثل الطور IV طور المراقبة ما بعد التسويق من عملية تقييم الدواء، حيث التأثيرات السمية التي تحدث بشكل نادر جداً يتوقع كشفها باكراً بشكل يكفي لمنع حدوث كوارث علاجية كبيرة. وعلى التقضي من الأطوار الثلاثة الأولى، فإن الدور IV لا يخضع لرقابة صارمة من قبل FDA.

E. التشريعات الدوائية Drug Legislation: لقد تم إصدار العديد من القوانين التي تنظم الأدوية في الولايات المتحدة خلال هذا القرن. وبين الجدول 5-2 قائمة جزئية من هذه التشريعات.

F. الأدوية اليتيمة Orphan Drugs: إن الدواء اليتيم هو الدواء الذي يستخدم لعلاج الأمراض النادرة (وهي التي تصيب أقل من 200.000 شخص). ولقد تم تجاهل دراسة مثل هذه الأدوية وذلك لأن مبيعات دواء فعال لعلاج داء نادر قد لا تعطي نفقات تطويره. ولقد صدر عدة تشريعات في الولايات المتحدة لتخفيض الضرائب وغيرها من المفريات من أجل التشجيع على تطوير الأدوية اليتيمة.

نتيجة

نوجيها: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو ممتعات للعبارة. اختر جواباً فقط أو ممتع للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي مما سيأتي هو الأكثر صحة فيما يتعلق بالتجارب السريرية على الأدوية الجديدة؟
(A) يشتمل الطور I على دراسة عدد صغير من المتطوعين الأصحاء من قبل خبراء مختصين بعلم الأدوية السريري.

(B) يشتمل الطور II على استعمال الدواء الجديد عند عدد كبير من المرضى (1000-5000) وللذين سوف يتم علاجهم من المرض.

| الجدول 5-2: بعض التشريعات المتعلقة بالدواء في USA. | |
|--|--|
| القانون | الهدف والتاثير |
| قانون الطعام والدواء الذي عام 1906 | منع الفس و الكذابات المضللة على علب الادوية |
| قانون هاريسون للمخدرات عام 1914 | وضع ضوابط لاستخدام الاطوانات والكوكايين (ثم اضيفت الماريجوانا عام 1937) |
| قانون الغذاء والدواء ومواد التجميل لعام 1938 | يستلزم فحص الدواء الجديد من اجل ضمان سلامة الدواء وتقلته |
| تعديل كينافير وهاريس - Kefauver - Harris Amendment (1962) | يستلزم إثبات الفعالية إضافة لسلامة الادوية الجديدة |
| القانون الشامل للوقاية ونسجولة على سوء استخدام الدواء Comprehensive Drug Abuse Prevention Control Act (1970) | وضع ضوابط صارمة على تصنيع وتوزيع ووصف الادوية المسببة للاعتماد، كما انشأ برامج للعلاج والوقاية من الإدمان |
| قانون تناقص اسعار الدواء وتجديد التصاريح لعام 1948 | وضع طلبات مختصرة عن الادوية الجديدة ذات حق التصنيع العام وهي تستلزم وجود معلومات عن الجاهزية الحيوية؛ ويمكن تمديد فترة التصريح لمدة من الزمن تساوي الفترة التي تأخر بها تسويق الدواء بسبب عمليات مراجعة الدواء؛ ولكن لا يمكن أن تتجاوز 5 سنوات أو أن تمدد بأكثر من 14 سنة بعد NDA. |

- (C) يشتمل الطور III على تحديد المشعر العلاجي للدواء غير إحداث السمية بشكل حذر
- (D) يشتمل الطور IV على الدراسة الفصيلة للتأثيرات السمية التي اكتشفت في الطور III
- (E) يتطلب الطور II استخدام الشاهد الإيجابي (أي دواء فعال معروف) والدواء الموصم
2. إن التجارب على الحيوان للمركبات التي يحصل أن تصبح أدوية جديدة،
- (A) تمتد عبر فترة زمنية لا تقل عن 3 سنوات وذلك لاكتشاف التأثيرات السمية المتأخرة
- (B) تتطلب استخدام ما لا يقل عن نوعين من الحيوانات الرئيسة، مثل القرود والرياح baboon
- (C) تتطلب تقديم شرائح وميزات نسجيه إلى FDA من أجل أن يتم تقييمها من قبل الحكومة
- (D) تعطي فكرة جيدة عن ارتكاسات الدواء للتقييم المتأخر.
- (E) يمكن اختصارها في حالة بعض الأدوية السامة جداً المستخدمة في السرطان
3. يشتمل الاختبار المصمت المسيطر (dorsal lethal test) على علاج الحيوان إن الذكر البالغ بالمادة الكيميائية قبل التزاوج. ومن ثم يجري فحص الأنسج لتحمل فيما بعد بحثاً عن التشوهات الجينية أو موت الجنين. ولذلك فإن الاختبار المصمت المسيطر هو اختبار للتفري من:
- (A) قابليته إحداث التشوهات
- (B) قابليته إحداث الطفرات
- (C) كل ما سبق
- (E) ولا أي مما سبق
4. إن الطور III للتجربة السريرية المثلى المجراة على دواء مسكن جديد لن تشتمل على
- (A) دواء شاهد سلبي (موضع)
- (B) دواء شاهد إيجابي (العلاجية المعيارية المستخدمة حالياً)
- (C) التسميم المزوجة (كل من المرضى والفاحصون يتناولون أي من الأدوية هو الداء الفعال)
- (D) مجموعة 2000-3000 شخص مصابون بعلالة سريرية تتطلب تسكيناً
- (E) تقديم NDA (طلب لدواء جديد) إلى FDA قبل بدء التجربة
5. بالنسبة للاختبارات التي تجري على مركبات جديدة (مقاراً أدوية هضادة لتوتر الشرايين) التي يتوقع أن يكون لها استخدامات علاجية
- (A) لا يمكن استخدام التجارب على الحيوان للتنبؤ بانحاص التأثيرات السمية التي يمكن أن تحدث وذلك لأنه لا علاقة لها بالسمية التي تحدث عند الإنسان
- (B) تجري التجارب البشرية على أشخاص أصحاء قبل أن يستخدم الدواء عند المرضى
- (C) يجب أن يتم تقييم درجة الخطورة عند ثلاثة أنواع على الأقل من الحيوانات، منها نوع من الرئيسات
- (D) يجب معرفة المشعر العلاجي عند الحيوانات قبل تجربة الدواء على الإنسان
6. أن اختبار Ames Ames هو طريقة لكشف:
- (A) التأثير السرطان عند الفئران
- (B) التأثير المسرطن عند الحيوانات الرنمية

- (C) التأثير المشوه عند أي نوع من أنواع الثدييات
(D) التأثير المشوه عند الحيوانات الرئيسة
(E) التأثير المؤلم للطفريات عند الجراثيم

الإجابات:

1. إذا استثنينا الأدوية المعروفة بسميتها، مثل أدوية العلاج الكيميائي للسرطان، فإن تجارب الطور I تجري على 20-30 متطوع سليم. أما الطور II فيجري على عدة مئات من المرضى المصابين بالمرض. ونادراً ما يتم تحديد المشرع العلاجي في أي من التجارب السريرية. أما الطور IV فهو طور المراقبة العامة ما بعد تسويق الدواء الجديد. وهو لا يتوجه لدراسة تأثيرات متعددة. إن الشواهد الإيجابية والأدوية الموصفة ليس من المستلزمات المطلقة لأي من أطوار التجارب السريرية. على الرغم من أنها غالباً ما تستخدم في دراسات الطور II وIII، والحيوانات هو (A).
2. إن الأدوية المعدة للاستخدام قصير الأمد قد لا تستلزم اختبارات سمية الأمد. وهناك بعض الأدوية لا تستخدم الحيوانات الرئيسة Primates في إجراء الاختبارات عليها، وهناك أدوية أخرى يستخدم فيها نوع واحد فقط. وإن المعلومات الناتجة عن الاختبار هي التي يتوجب تقديمها إلى FDA. إن توقع حدوث تخمس دوائي عند الإنسان انطلاقاً من الاختبارات المجراة على الحيوانات لا يمكن الاعتماد عليها كثيراً. الجواب هو (E).
3. بدل وصف الاختبار على أن التبدل الضمني (والذي ينتقل من الأب إلى الجنين) هو التأثير السمي الذي يجري كشفه وهو ما يدعى الطفرة، الجواب هو (B).
4. إن الخيارات الأربعة الأولى (A-D) صحيحة. ولا يمكن العمل على NDA قبل استكمال الأطوار الثلاثة الأولى للتجارب السريرية. (يجب الموافقة على IND قبل إجراء التجارب السريرية). الجواب هو (E).
5. لا يمكن للتجارب الحيوانية المجراة على نوع واحد أن تتنبأ دائماً بحدوث التأثيرات السمية عند الإنسان. ولكن عندما تجرى هذه الاختبارات عند عدة أنواع، فإن معظم التأثيرات السمية التي تحدث عند الإنسان سوف تظهر أيضاً عند نوع حيواني واحد على الأقل. ولا يلزم استخدام الرئيسات الحالية، يجب أن يتم تحديد "درجة الخطورة" عند نوعين من الحيوانات على الأقل. ولا يلزم استخدام الرئيسات في كل الحالات، كما أن المشرع العلاجي غير ضروري. وباستثناء أدوية العلاج الكيميائي للسرطان، فإن التجارب السريرية لطور I تجري دائماً عند أشخاص أصحاء. الجواب هو (B).
6. يجري اختبار Ames test على السالمونيلا وهو يكشف عن الطفرات في DNA الجراثيم. ونظراً لأن القدرة على إحداث الطفرات تترافق مع خطورة السرطان بالنسبة للعديد من المواد الكيميائية، فإن اختبار Ames غالباً ما يستخدم للإدعاء بأن دواءً ما قد يكون مسرطناً. إلا أن الاختبار بعد ذاته لا يكشف إلا عن وجود الطفرات. والجواب هو (E).

مقدمة إلى أدوية البصلة العصبية الذاتية

الأهداف:

- يجب أن تكون قادرًا على:
- شرح خطوات اصطناع ونزول ونزول وإنهاء عمل النواقل الذاتية الرئيسية.
- تسمية مادتين ناقلتين.
- شرح التأثيرات الجهازية لتبعية الجولجين الودي وتطير الودي.
- معرفة أمثلة عن منظمات اصطناع وتطير وتطير الأسيتيل كولين والتور أنيفرين والتتوتات بتأثيرات هذه المنظمات على وظيفة الأعضاء الرئيسية في الجسم.
- تعداد العوامل التي تحدث اضطراب الدموي وتخرج دمنس مستقبلات الضغط الذي تقفل استجابة لما يلي: (1) فقدان الدم (2) إعطاء مومي وعائي (3) مضيق وعائي (4) شبه قلبي (5) مضيق قلبي.
- معرفة الأنماط الرئيسية للمستقبلات الموجودة في الأنسجة الذاتية المستقبلة.
- شرح الاختلافات ما بين تأثيرات الاستئصال الجراحي للفقد الودية (قطع للقلل العقدي عبر الاستئصال الجراحي للفقد الودية) وتأثيرات الحصر الدوائي للفقد.
- شرح آلية عمل السموم التي تؤثر على وظيفة العصب: تيترو توكسين tetradotoxin، ساسيتوكسين saxitoxin، السموم الفطرية domoic acid، لاثروتوكسين lysergic acid.

تعلم التعاريف التالية

| الوصف | المصطلح |
|--|--|
| أدوية عصبية تحفز النور أنيفرين، وهو الناقل الأساسي لها، تطلق أيضاً على المشابك عصبية وتحتل بروتون دفعة الأسامبي، وهو الناقل الأساسي لها. | أدرنرجي Adrenergic |
| مستقبلات وظيفية ويتضمن بأحد النواقل الكاثوليكية (نور أنيفرين، أنيفرين، أو الدوبامين) والأدوية المشابهة | المستقبل الأدرنرجي Adrenoreceptor |
| خلايا أو أنسجة ذات مستقبلات أدرنرجية أو كولينرجية تبدل لدى تفعيلها من سعة هذه الخلايا. الاستئصال الجراحي للغشاء والقلب والغدد. | الخلايا أو النسيج الذاتية المستقبلة |
| آلية التوازن الدموي التي يضافت من خلالها الجسم على الضغط الدموي ضمن حدود ثابتة، يتكون الطرف الحسي لهذا المنعكس من مستقبلات الضغط في الجيب البطيني. | منعكس مستقبلات الضغط Baroreceptor reflex |
| نهاية عصبية تحفز الأسيتيل كولين، وهو الناقل الأساسي لها، ويطلق أيضاً على المشبك الذي يكون ناقله الأساسي هو الأسيتيل كولين | كولينرجي Cholinergic |
| مستقبل بروتون ويتفاعل بالأسيتيل كولين والأدوية المشابهة | المستقبل الكولين Cholinergic receptor |
| نهاية عصبية تحفز الدوبامين، وهو الناقل الأساسي لها، ويطلق أيضاً على المشبك الذي يكون ناقله الأساسي الدوبامين. | دوبا مينرجي |
| مستوى معدد سابقاً، مثل منعكس مستقبلات الضغط بالنسبة لضغط الدم | منعكس التوازن الدموي Homeostatic reflex |
| الجزء من الجهاز العصبي الذاتي (ANS) الذي ينشأ من الأعصاب القحفية والجزء المعزى للخيال الشوكي | نظير الودي Parasympathetic (PANS) |

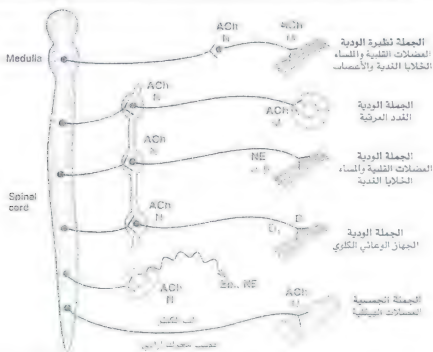
| المصطلح | الشرح |
|--------------------------|---|
| Postsynaptic receptor | المستقبل الموجود على الجانب البعيد dsmsl من المشبك، مثلاً على الخلية المستهدفة. |
| Presynaptic receptor | المستقبل الموجود على النهاية العصبية من المشبك، وهو يعدل تحرر الناقل. |
| Sympathetic (SANS) الودي | الجزء من الجهاز العصبي الذاتي الذي ينشأ من الأجزاء الصدرية والقطنية للجذع الشوكي. |

نشاط طبيعي

إن الجملة العصبية الذاتية (ANS) autonomic nervous system هي الجزء الأساسي اللا إرادي، اللا واعى، الذاتي للجهاز العصبي وهو يختلف عن الجملة العصبية (الإرادية) somatic من عدة وجوه، وسوف نناقش فيما سيأتي شرح وكيمياء النواقل العصبية ومميزات المستقبلات والتكامل الوظيفي للجملة العصبية الذاتية ANS.

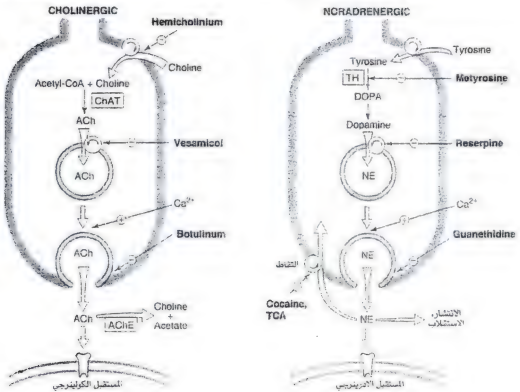
A. المظاهر التشريحية للجملة العصبية الذاتية: إن الجزء الحركي (الصادر efferent) من ANS هو السبيل الرئيسي لنقل المعلومات من الجهاز العصبي المركزي (CNS) إلى النسيج المستهدف اللا إرادية (العضلات الملساء، العضلة القلبية، والغدد خارجية الإفراز: (الشكل 1-6). إن الجهاز العصبي المعوي (enteric nervous system) هو جزء شبه ذاتي Semiautonomous من ANS ذو وظائف تختص بالتحكم بالسبيل المعدي المعوي. ويتألف ENS من الضفيرة العضلية المعوية Myenteric plexus (ضفيرة أوبايك Auerbach) والضفيرة تحت المخاطية (ضفيرة مايسنر Meissner) وهي تتلقى إشارات من كل من الجهازين العصبيين الودي ونظير الودي.

هناك العديد من الألياف الحسية (الواردة afferent) في الأعصاب الذاتية، وهي ذو أهمية خاصة



الشكل 1-6: شكل ترميمي يقارن بعض مظاهر التقسيم نظير الودي والودي للجملة العصبية الذاتية مع الجملة الجنسية الحركية. ولم ترسم العقد نظيرة الودية كبني متميزة وذلك لأن معظمها متوزعة بشكل منتشر في جدران الأعضاء العصبية بها: ACh: الاستيل كولين، NE: إبيني نفرين، EN: نورابي نفرين، D: دوبامين، N: نيكوتيني، M: موسكاريني، α: α، β: مستقبلان α و β الأدرينرجية.

- في عملية التحكم الفيزيولوجي للأعضاء اللا إرادية ولكن قلة فقط من الأدوية تؤثر عليها.
1. منشأ الجذور العصبية الشوكية: تنشأ الألياف الحركية نظير الودية ما قبل العقدية من نوى الأعصاب القحفية III، VII، IX، و X ومن الشداف المعجزية (عادة S2-S4) للحبل الشوكي. وتنشأ الألياف الودية ما قبل العقدية من الشداف الصدرية (T1-T12) والقطنية (L1-L5) من الحبل الشوكي.
 2. توضع العقد: تتوضع معظم العقد الودية في سلسلتين جانب فقرتين تمتدان على الوجه الأمامي للعمود الفقري. وإن معظم العقد تتوضع في الأعضاء المصنبة أي على مسافة أبعد من الحبل الشوكي.
 3. طول الألياف قبل العقدية وبعد العقدية: نظراً لمواقع العقد التي ذكرت في الفقرة السابقة، تكون الألياف الودية قبل العقدية قصيرة والألياف بعد العقدية طويلة. والعكس صحيح بالنسبة للجهاز العصبي نظير الودي: تكون الألياف قبل العقدية طويلة والألياف بعد العقدية قصيرة.
 4. المستقبلات الغير مصنبة: إن بعض المستقبلات التي تستجيب للتواصل الذاتية والأدوية لا تتلقى أي تعصيب. وهذه تشتمل على المستقبلات الموسكارينية في بطانة الأوعية الدموية وفي بعض المستقبلات ما قبل مشبكية عند بعض الأنواع مثل المستقبلات الأدرينرجية في الغدد العرقية قمية الإفراز apocrine ومستقبلات α_2 و β الأدرينرجية في بعض الأوعية الدموية.
- B. النواقل العصبية للجهاز العصبي الذاتي: إن تصنيع وتخزين وتحرير وإنهاء فعل النواقل العصبية هي عمليات هامة جداً لوظيفة الأدوية الذاتية (الشكل 6-2).
1. النقل الكوليني: هو الناقل الرئيس في كل العقد الذاتية وعند المشابك التي تربط ما بين العصب نظير الودي ما بعد العقدي والخلية المستهدفة.



الشكل 6-2: خصائص تصنيع وتخزين وتحرير وإنهاء فعل النواقل عند النهايات العصبية الكولينية والتورادرينرجية، وهي مبينة من الأعلى باتجاه الأسفل. وتمثل الدوائر النواقل: ACh: أستيل كولين؛ AChE: أستيل كولين استيراز؛ ChAT: ناقل الكولين استيراز؛ DOPA: dihydroxyphenylalanine؛ NE: نوري أدرين؛ TCA: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ TH: تيروزين هيدروكسيلاز.

٢. التصنيع والتخزين: يصنع ACh من الأسيتيل - كو أنزيم (acetyl-CoA) والكولين بواسطة الأنزيم كولين أسيتيل ترانسفيراز. ويحتل أن تكون المرحلة المحددة لسرعة التفاعل rate-limiting هي نقل الكولين إلى النهاية العصبية. ويمكن تثبيط هذا النقل بواسطة الهيوميكولينوم hemicholinium. ويتم نقل ACh بصورة فعالة إلى حويصلات التخزين. ويمكن تثبيط هذه العملية بواسطة vesamicol.
٣. تحرير الأسيتيل كولين: يتطلب تحرير الناقل المخزن في الحويصلات في النهاية العصبية دخول الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم وإطلاق تفاعل بين عدة بروتينات مترافقة مع أغشية الحويصلات والنهاية العصبية (سينابتوبريفين synaptobrevin، سينابتوتاغمين synaptotagmin، البروتين المترافق مع الجسم المشبكي [SNAP] associated protein، وغيرها). ينجم عن هذا التفاعل التحام أغشية الحويصل مع أغشية النهاية العصبية، وافتتاح المسام إلى المسافة خارج خلوية، وتحرير الناقل من الحويصلات. وأن الأنواع المديدة من السموم المثلثة botulinum toxins تعدل أنزيميا من السينابتوبريفين أو أحد البروتينات المسؤولة عن التراكب أو الالتحام فتمنع عملية تحرير الناقل عملية التحرر.

ملاحظة حقلية: نفوذته الدواء Drug Permeation

(راجع الفصل 1)

إن ذيفان المثلثات هو عبارة عن جزيء بروتيني كبير جداً ولا ينتشر بسهولة عندما يحقن في النسيج، وعلى الرغم من هذه الخاصية فهو قادر على دخول النهايات العصبية الكولينية من المسافة خارج خلوية مؤدياً إلى حصر تحرير الأسيتيل كولين، فكيف ينبغي له عبور حاجز الغشاء الدموي/الجواب موجود في نهاية الفصل..

٢. إنهاء فعل ACh: يتم إنهاء فعل الأسيتيل كولين في المشبك العصبي في الحالات السوية عبر استقلابه إلى الأساتات acetate والكولين choline بواسطة الأنزيم أسيتيل كولين استيراز. ولا تطرح نواتج الاستقلاب إلا أنه يعاد تدويرها recycled في الجسم. وإن تثبيط أسيتيل كولين استيراز هو تأثير علاجي (ومن الممكن أن يكون سميماً) هام للعديد من الأدوية.

٣. تأثيرات الأدوية على اصططاع وتخزين وتحرير وإنهاء فعل ACh: إن الأدوية التي تحصر اصططاع ACh (مثل الهيوميكولينوم)، وتخزينه (مثل فيزاميكول)، وتحريره (مثل ذيفان المثلثة) هي أدوية غير مفيدة جداً في الممارسة وذلك لأن تأثيراتها ليست اصططاعية بشكل كاف (أي أن عقد PANS وSANS والوصل الجسمي العصبي العضلي يمكن أن تحصر جميعها).

٤. النقل الأدينرجي: إن النورإينفرين (NE) هو الناقل الرئيس في المشابك التي تربط العصب الودي ما بعد العقدي مع الخلية المستهدفة في معظم النسيج. ومن الاستثناءات الهامة على ذلك الألياف الودية الواردة إلى الغدد العرقية المنظمة للحرارة الناتجة (eccrine) وبرية الألياف ثنائية المؤسسة للأوعية في العضلات الهيكلية. وهي تحرر ACh. وإن الدوبامين هو ناقل مهم موسع للأوعية موجودة في الأوعية الدموية الكلوية.

٥. الاصططاع والتخزين: إن اصططاع الدوبامين وNE أكثر تعقيداً من اصططاع ACh (الشكل 2-6). تتم مذكرسة Hydroxylation التيروزين بواسطة تيروزين هيدروكسيلاز (المرحلة المحددة للسرعة) إلى DOPA (dihydroxyphenylalanine)، وتنزع زمرة الكاربوكسيل منه decarboxylated لينتج الدوبامين، ومن ثم (داخل الحويصل) تتم مذكرسة إلى النور إينفرين. ويمكن تثبيط تيروزين هيدروكسيلاز بواسطة ميتيروسين metyrosine. ويمكن نقل NE والدوبامين إلى الحويصلات وتخزينها فيها. ويمكن تثبيط الناقل الحويصلي بواسطة الرزيربين reserpine.

٦. التحرير وإنهاء التأثير: يتحرر الدوبامين وNE من نهاياتها العصبية بنفس الآلية المسؤولة عن تحرير ACh (انظر ما سبق). إلا أن إنهاء الفعل مختلف جداً. وإن الاستقلاب غير مسؤول عن إنهاء فعل الناقلين: النور إينفرين والدوبامين، بل إن الانتشار diffusion وعبود الالتقاط resuptake (خاصة عبود الالتقاط -1، الشكل 2-6) تخفف من تراكيزهما في المسافة المشبكية Synaptic Cleft وتؤقت تأثيرهما. إما خارج المسافة المشبكية، فيمكن لهذه الناقلين أن يستقلبوا (بواسطة موزو أمين أوكسيداز MAO) monoamine oxidase والكاتيكول -O- ميثيل ترانسفيراز (Catechol methyltransferase (COMT)، ومن ثم يتم طرح نواتج هذه التفاعلات الأثرية. وإن قبيل الاطراح خلال 24 ساعة لكل من الميتانفرين Metanephrine، النورميتانفرين، 3- ميثوكسي -4- هيدروكسي مانيديلك أسيد (VMA) hydroxymandelic acid -4- methoxy، 3- وغيرها من المستقلبات يفرز قياساً لإنتاج الجسم الكلي من الكاتيكولامينات، وهذا القياس يفيد بدوره في تشخيص

حالات مثل ورم القواتم. وإن تثبيط MAO يزيد من مخازن الكاتيكولامينات وهذا له تأثيرات علاجية وسمية.

c. تأثيرات الأدوية على النقل الأدرجيني: إن الأدوية التي تحصر اصطناع النور ابنفرين (مثل الميتوزين) أو تخزين الكاتيكولامينات (مثل البروبرين) أو تحريرها (مثل الغوانيثيدين *guanethidine*) هي أدوية مفيدة في علاج عدة أمراض (مثل ارتفاع التوتر الشرياني) وذلك لأنها تحصر الوظائف العينية ولكن ليس التطهير ودية. وهناك أدوية تعزز من تحرير الكاتيكولامينات، مثل الأدوية الشبيهة بالأمفيتامينات.

3. النواقل المرافقة: *Cotransmitters*: إن للعديد (وربما كل) من الأعصاب الذاتية حويصلات للنواقل تحتوي على جزيئات نواقل أخرى إضافة للناقلين الرئيسيين (ACh و NE) المشروحين سابقاً. يمكن أن تتوضع هذه النواقل المرافقة في نفس الحويصلات مع الناقل الرئيسي أو في مجموعة منفصلة من الحويصلات. وتشتمل المواد التي تبين أنها تشكل نواقل مرافقة حتى يومنا هذا على ATP ، الإنكيفالينات *enkephalins*، الببتيد المعوي الفضال و *Peptide Vasoactive intestinal* (VIP)، الببتيد العصبي γ ، المادة P، نوروتنسين *neurotensin*، سيمانتينستاتين، وغيرها. ويبدو أن دورها في الوظيفة الذاتية هو تعديل النقل المشبكي. ولا شك أن نفس النواقل تعمل كنواقل رئيسية في مشابك أخرى.

C. خصائص المستقبل: تشتمل المستقبلات الرئيسية في ANS على ما يلي:

1. المستقبلات الكولينية *Cholinoceptors*: وهي تدعى أيضاً المستقبلات الكولينية كما يلي (جدول 6-2):
 a. المستقبلات الموسكارينية *Muscarinic receptors*: إن هذه المستقبلات (وكما يشير اسمها) تستجيب للموسكارين *muscarine* إضافة للأستيل كولين. وإن التأثيرات الناجمة عن تفعيل هذه المستقبلات تشابه تلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدة. ويتوضع المستقبلات الموسكارينية بشكل رئيسي على الخلايا الذاتية المستهدفة (بما فيها القلب، بطانة الأوعية، العضلات الملساء، النهايات العصبية قبل المشبك، والغدد خارجية الإفراز). وهناك ما يدل على وجود خمسة أنماط لها، ويبدو أن ثلاثة منها ذات أهمية في النقل الذاتي المحيطي.
 b. المستقبلات النيكوتينية *Nicotinic receptors*: تستجيب هذه المستقبلات للنيكوتين *nicotine* (وهو من مقلدات الأستيل كولين) ولكن ليس للموسكارين. ويتوضع النمطان الرئيسيان لهذه المستقبلات في العقد وفي العضلات الهيكلية. وإن المستقبلات النيكوتينية هي المستقبلات الرئيسية للنقل في هذه المواقع.

2. المستقبلات الأدرجينية *Adrenoceptors (or adrenergic receptors)*: تنقسم المستقبلات الأدرجينية إلى عدة أنماط (جدول 6-3).

a. مستقبلات ألفا: تتوضع مستقبلات ألفا على العضلات النخاعية، النهايات العصبية قبل المشبك، الصفائح الدموية، الخلايا الدسمة *(lipocytes)*، والخلايا العصبية في الدماغ. كما وتنقسم مستقبلات ألفا أيضاً إلى نوعين رئيسيين هما α_1 و α_2 . ويشكل هذين النوعين عائلات مختلفة ويستملان أنواعاً مختلفة من بروتينات الاقتران G.
 b. مستقبلات بيتا: تتوضع مستقبلات بيتا على معظم أنواع العضلات الملساء، العضلة القلبية، بعض النهايات العصبية قبل المشبك، والخلايا الدسمة وكذلك في الدماغ. وتنقسم مستقبلات بيتا إلى ثلاثة أنواع رئيسية هي β_1 ، β_2 ، و β_3 . وتشابه هذه المستقبلات وتستخدم نفس بروتينات الاقتران G.
 3. مستقبلات الدوبامين *Dopamine receptors*: تعتبر مستقبلات الدوبامين من تحت صنف subclass المستقبلات الأدرجينية ولكنها تتميز بتنوع ووظيفة مختلفتين. وإن مستقبلات الدوبامين أهمية خاصة في الأعيرة الكلوية والحسوية وفي الدماغ. وعلى الرغم من وجود أربعة أنواع منها، فإن النوع D_1 هو المستقبل المحيطي الأكثر أهمية من بينها. ونجد مستقبلات D_2 على النهايات العصبية قبل المشبك، كما تتواجد D_1 و D_2 وأنواع أخرى من مستقبلات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي.

الجدول 6-3: مميزات أهم المستقبلات الكولينية في الجهاز العصبي المحيطي.

| المستقبل | مكان التوضع | الآلية | الوظائف الرئيسية |
|----------|--|-------------------|----------------------------------|
| M_1 | النهايات العصبية | الاقتران مع G_q | \uparrow IP_3 ، شلال DAG |
| M_2 | القلب، بعض النهايات العصبية | الاقتران مع G_i | \downarrow CAMP، تثبيط قنوات K |
| M_3 | الخلايا المستهدفة: العضلات الملساء، الغدد، البطانة | الاقتران مع G_q | \uparrow IP_3 ، شلال DAG |
| N_n | عقد ANS | أقنية شاردية | إزالة الاستطباب، إثارة كمون عمل |
| N_m | اللوحه العصبية العضلية الانتهازية | أقنية شاردية | إزالة الاستطباب، إثارة كمون عمل |

الجدول 3-6: خصائص بعض المستقبلات الأدرينية وتأثيراتها في ANS

| المستقبل | مكان التوزيع | بروتين | الرسل الثاني | الوظائف الرئيسية |
|------------|--|--------|----------------------|---|
| α_1 | التمسج المستهدفة: العضلات الملساء، الغدد | G_q | $DAG, AP_3 \uparrow$ | $Ca^{2+} \uparrow$ ، يسبب التقلص، والافراز |
| α_2 | النهايات العصبية، بعض العضلات الملساء | G_i | $cAMP \downarrow$ | \downarrow تحسّر الناقل، يسبب التقلص |
| β_1 | العضلة القلبية، الجهاز قرب الكلى juxtaglomerular apparatus | G_s | $cAMP \uparrow$ | \uparrow سرعة القلب، \uparrow قوة التقلص، \uparrow تحرر الرينين |
| β_2 | العضلات الملساء، العضلة القلبية | G_s | $cAMP \uparrow$ | ارتخاء العضلات الملساء؛ \uparrow تحلل الغليكوجين، \uparrow سرعة القلب وقوة التقلص |
| β_3 | الخلايا الشحمية | G_s | $cAMP \uparrow$ | \uparrow تحلل الدهون |
| D_1 | العضلات الملساء | G_i | $cAMP \downarrow$ | ارتخاء العضلات الملساء، الوعائية الكلوية |

D. التأثيرات الناجمة عن تحميل الأعضاء الذاتية: إن لكل قسم من ANS تأثيراته الخاصة على الأعضاء وهذه التأثيرات مملّصة في الجدول 4-6 يجب تذكرها.

إن الأعضاء مزدوجة التصيب (مثل قزحية العين والعقدة الجيبية الأذينية في القلب) تتلقى تعصباً ودياً وفيلر ودي. إن للقزحية قطب حبيبي خاص، بما ترجع إليه عند زوال تأثير تسمي الجهاز العصبي الذاتي. ولذلك فإن الحصر الدوائي للشد سيجعلها ترجع إلى حصرها الذاتي. فكلت هاتين تسمي نظم القلب الجيبية قبة ذاتية في غياب تأثير كلاً من قسمي ANS. كيف ستتبدل هذه المتغيرات (زيادة أو نقصاناً) فيما لو تم حصر العقدة؟ يمكن توقع الجواب إذا ما علمنا أي جهاز هو المسيطر. فعلى سبيل المثال، إن كلاً من القزحية وعقدة SA (عند الشباب) تم السيطرة عليهما من قبل الجهاز وفيلر الودي. ولذلك فإن تأثير القزحية في حالة الراحة وسرعة نظم القلب الجيبية يقسم تحت تأثير واضح من الجهاز ونظم الودي. وبذلك فإن حصر كلا الجهازين (وذلك عبر إزالة تأثيرات PANS المسيطرة وSANS الغير مسيطرة) سوف يؤدي إلى توسع الحديقة وتسرع القلب.

E. النقل ثلاث أدرينرجي واللا أدرينرجي (Nonadrenergic Noncholinergic (NANC) transmission). إن بعض الألياف العصبية في النسيج الذاتية المستهدفة لا تبدي أيأ من المميزات النسيجية الكيميائية لأي من الألياف الكولينرجية أو الأدرينرجية، وإن بعضها هي عبارة عن ألياف حركية تسبب تحرر ATP وربما بعض البورينات Purines المعلقة بها. ولقد تم التعرف على الاستجابات ناتجة ناقلورينات في الخصيات والسبيل المعدي المعوي والسبيل الولي. وإن بعض الألياف الحركية الأخرى هي ألياف بيتيدي Peptidergic، أي إنها تستخدم تحرر الببتيدات كنواقل أساسية (انظر فقرة النواقل المرافقة).

وهناك ألياف أخرى لا أدرينرجية ولا كولينرجية تملك الصفات التشريجية للألياف الحسية وتحتوي على ببتيدات مثل المادة P التي تخزن ويتم تحريرها من نهايات الليف. ولقد دعت هذه الألياف باسم الألياف "الحسية. المصادرة" أو "الحسية. المستهدفة المحلية" وذلك لأنه عند تشغيلها حسياً فإنها تصبح قادرة على تحرير نواقل بيتيدي من النهاية الحسية نفسها، ومن التفرعات المحلية للمحور axon، ومن الفروع الجانبية التي تنتهي في العقد الذاتية. إن هذه الببتيدات هي مقلدات قوية في العديد من النسيج الذاتية المستهدفة.

F. مواقع عمل الأوعية الذاتية: نظراً لتعدد المراحل التي يمر بها انقصال الأوامر الذاتية من CNS إلى المستقبلات، فإن هناك العديد من المواقع التي يمكن للأوعية الذاتية أن تعمل عليها. وتشتمل هذه المواقع على مراكز الجهاز العصبي، لركزي، العقد، النهايات العصبية بعد العقدية، مستقبلات الخلية المستهدفة. والآليات المسؤولة عن اصطلاح الناقل وتخزينه وتحريره وإنهاء عمله، وإن أكثر التأثيرات اصطلاحية تنجم عن استخدام الأدوية التي تعمل على المستقبلات ذات التأثيرات الادمغرافية النرجية الأفعال شديدة الاصطفائية (جدول 5-6). وإن العديد من السموم الطبيعية والاصطناعية تأثيرات مهمة على الولائف العصبية الذاتية والجسمية. لقد تم ذكر بعض من هذه السموم في الجدول 5-6.

G. تكامل الوظيفة الذاتية: يتحقق تكامل وظيفة الجهاز العصبي الذاتي بصورة رئيسية عبر آلية التلقيم الراجع السلبي negative feedback. وتستخدم هذه الآلية مستقبلات ذات قدرة تعديلية modulatory قبل وبعد مشبكة على المستوى المحلي ومنعكسات التوازن الدومي على المستوى الجهازي.

A. التكامل المحلي: لقد تم العثور على آليات لتلقيم راجع محلي على مستوى النهايات العصبية في كل

جدول 6-4: التأثيرات المباشرة لتفعيل الأعصاب الذاتية على الأجهزة العضوية.

| التأثيرات | | | | المعنى |
|-------------|-------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|
| تأثير الودي | | الودي | | |
| المستقبل | التأثير | المستقبل | التأثير | |
| ... | ... | α_1 | تقلص | العين |
| M_3 | ... | ... | ... | الحقنة |
| M_3 | تقلص | β | ارتخاء | العضلة الشرجية |
| M_2 | تبادل | β_2, β_1 | تسرع | العضلة الفاصلة |
| ... | ... | β_2, β_1 | تسرع | العضلة الهدبية |
| M_2 | تقلص (الأذنينتان) | β_2, β_1 | زيادة | القلب |
| ... | ... | α | تقلص | العقدة الجيبية الأذينية |
| ... | ... | β_2 | ارتخاء | نواظم الخطين المنتددة |
| ... | ... | α | تقلص | التقلص |
| ... | ... | M^1 | ارتخاء | الأوعية الدموية |
| M^3 | تحرر EDRF | ... | ... | الجلد، الأوعية المحيوية |
| M_3 | تقلص | β_2 | ارتخاء | أوعية العضلات الهيكلية |
| ... | ... | ... | ... | البطانة الوعائية |
| ... | ... | ... | ... | العضلات للمماء للتصنجات |
| M^3 | تقلص | β_2, α_2 | ارتخاء | السبيل المعدي المعوي |
| M^3 | ترتخي | α_1 | تقلص | العضلات للمماء |
| M^1 | يزداد | ... | ... | الجدران |
| M^1 | تتقلص | ... | ... | المصبرات |
| ... | ... | ... | ... | الإفراز |
| ... | ... | ... | ... | الضميرة العضلية لنوية |
| M_3 | تقلص | β_2 | ارتخاء | العضلات للمماء البولية التأسلية |
| M_3 | ارتخاء | α_1 | تقلص | جدار المثانة |
| ... | ... | β_2 | ارتخاء | المصرة |
| M_3 | تقلص | α | تقلص | الرحم الحامل |
| M | تعوش | α | انقباض | التضيق، الحويصلان المثويان |
| ... | ... | α | تقلص | الجلد |
| ... | ... | M | ارتخاء | العضلة للمماء الناصب للشمرة |
| ... | ... | α | ارتخاء | الفرد العرقية |
| ... | ... | ... | ... | المنطقة للحرارة |
| ... | ... | ... | ... | قوة الإفراز (الشدة) |
| ... | ... | α, β_2 | استحداث السكر | الوظائف الاستقلابية |
| ... | ... | α, β_2 | تحلل الفليكوجين | الكبد |
| ... | ... | β_2 | تحلل الدم | الكبد |
| ... | ... | β_1 | تحرر اليرينين | الخلايا الدسمة |
| ... | ... | ... | ... | الكلى |
| M^3 | إنقاص تحرر NE | ... | ... | النهايات العصبية الذاتية |
| ... | ... | α | تقلص تحرر ACh | الودية |
| ... | ... | ... | ... | نظيرة الودية |

أن الأفعال الأقل أهمية وضعت بين قوسين.

α: ألفا، β: بيتا، M: موسكارينية.

أن العضلات للمماء الوعائية في العضلات الهيكلية الهياك الوعائية موسعة ودية كولينية.

تحرر بطانة معظم الأوعية الدموية مادة EDRF (العامل المرخي) تشق من البطانة، والذي يسبب توسعاً وعائياً ملحوظاً وذلك استجابة لتثبية المستقبلات الموسكارينية، N₁ أنه بخلاف للمستقبلات المعوية، الألياف الودية الكولينية في أوعية العضلات الهيكلية، فإن هذه المستقبلات الموسكارينية غير مفعلة وتتجهب فقط للقلبات الموسكارينية الجبلية في البؤران. وبما غير التثبيط ما قبل المشبك لتساقطية تغير الودية. ربما M₁ وليس M₂ قد تساهم في بعض المواقع.

الأجهزة التي تمت دراستها. وإن أفضل من هذه الآليات هو التقييم الرجاعي السلبي للنور ابترفين الذي يتم تحرره من النهايات العصبية الأدرينية. ويتوسط هذا التأثير مستقبلات α₂ المتروسة على أغشية الأعصاب، ما قبل المشبكية (الشكل 6-3). وإن المستقبلات ما قبل مشبكية التي تربط الناقل الأساسي وبالتالي تقلص تحرره تدعى المستقبلات الذاتية autoreceptors. كما يتقبل تحرر الناقل أيضاً بواسطة مستقبلات أخرى

| الجدول 5-6: مراحل النقل الذاتي وتأثيرات الأدوية. | | | |
|---|---|---|------------------------|
| التأثير | نوع | أغلى على الأدوية | العصبية |
| حصر قنوات الموديوم، وحصر النقل | تخزين الحبيب | المخدرات الموضعية، tetrodotoxin saxitoxin | انتقال كميون القمل |
| يحصر التقاط الكولين ويمنع الاصطناع | النهايات العصبية الكولينرجية: الغشاء | Hemicholinium | اصطناع الناقل |
| | النهايات العصبية الأدرنجية ولب الكظر: الميتوبلازم | α -Methyltyrosine (metyrosine) | |
| يمنع التفريغ، ويسبب تضيق الناقل | النهايات الكولينرجية: الحويصلات | Vesamicol | تخزين الناقل |
| | النهايات الأدرنجية: الحويصلات | Reserpine | |
| تثبيط تحرير الناقل | مستقبلات غشاء: النهايات العصبية | العديد من الأدوية | تحرير الناقل |
| يقفل من تحرير الناقل | قنوات الكليسيوم في النهايات العصبية | Comotoxin GVIA | |
| يمنع تحرير الناقل | الحويصلات الكولينرجية | سم أفعى | |
| يسبب تحرقاً انعجالياً (كبيراً جداً وبقعة واحد) | الحويصلات الكولينرجية والأدرنجية | Alpha-latrotoxin | |
| تحت تحرير الناقل | النهايات العصبية الأدرنجية | Tyramine, amphetamine | |
| يثبط الانتعاش، يزيد من تأثير الناقل على المستقبلات بعد المشيكة | النهايات العصبية الأدرنجية | Cocaine, tricyclic antidepressants | يثبط الناقل عند تحريره |
| يخرب النهايات | النهايات العصبية الأدرنجية | (-)-Hydroxydopamine | |
| يرتبط بمستقبلات α_1 ، ويسبب تضيق | المستقبلات عند المشبك الأدرنجية | Norepinephrine | تثبيط أو حصر مستقبلات |
| يرتبط بمستقبلات α_2 ، ويمنع تضيقها. | المستقبلات عند المشبك الأدرنجية | Phentolamine | |
| يرتبط بمستقبلات β ، ويفعل الأدينيليل سيكلاز | المستقبلات عند المشبك الأدرنجية | Isoproterenol | |
| يرتبط بمستقبلات β ويمنع تضيقها | المستقبلات عند المشبك الأدرنجية | Propranolol | |
| يرتبط بالمستقبلات النيكوتينية، يفتح القناة الشاردية في الغشاء ما بعد المشبك | المستقبلات عند المشبك الكولينرجية (العقد الذاتية، اللوحة العصبية المضلية الانتائية) | Nicotine | |
| يمنع تضيقها | اللوحة الانتائية العصبية العضلية | flaccidant | |
| يرتبط ويفعل المستقبلات الموسكارينية | المستقبلات، خلايا المستهدفة نظير، الودية (العضلات الملساء، الغدد) | Bethanecol | |
| يرتبط بالمستقبلات | المستقبلات، الخلايا المستهدفة نظيرة الودية | Atropine | |
| يثبط الأدرين، يثبط الناقل | المشابك الكولينرجية (أستيل كولين استر) | Neostigmine | تثبيط الأدرين الناقل |
| يثبط الأدرين، يزيد من كمية الناقل المخزن | النهايات العصبية الأدرنجية (مونو أمين أوكسيداز) | Tranylcypromine | |

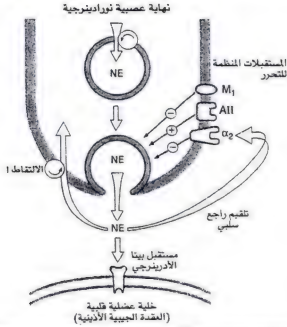
سم السمكة المنقطة Puffer fish، ممتلئ ماء كالنيورينا.

سم جازا (غضية المد الأحمر).

نور أنفريون، دويامين، أستيل كولين، النيوستمين A، مروتاغلاندينات مخطئة، إلخ.

سم البرازقة البحرية من جنس Conus.

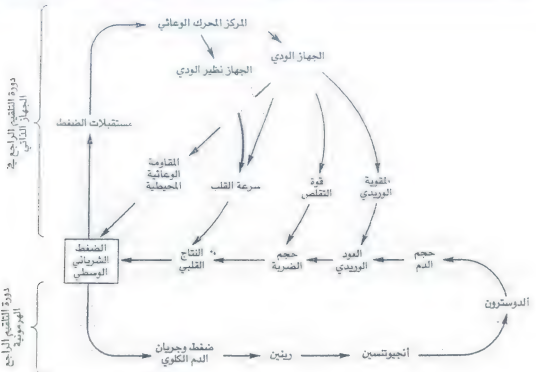
سم المنكوت الأسود.



الشكل 3-6: التكامل الوظيفي للتحكم بالجهاز العصبي الذاتي عبر تنظيم تحرر الناقل، وفي المثال المبين، نجد أن تحرر النور أبنفرين من النهاية العصبية الودية يتم تنظيمه عبر النور أبنفرين نفسه بحيث يعمل على المستقبلات الذاتية α₂ مما قبل مشبكية، وعبر الاستيل كولين والأنجيوتنسين II. كما أن العديد من المنظمات الأخرى (انظر النص) تؤثر على عملية التحرر.

(مستقبلات متغايرة heteroreceptors)؛ وفي حالة النهايات العصبية الأدرينرجية، فقد وجدت (مستقبلات لـ M₁)، وللهمامين، وللسيروتونين، وللبروستاغلاندينات، وللببتيدات، ولمواد أخرى. كما أنه من المحتمل أن التنظيم قبل المشبكي بواسطة مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية الداخلية المنشأ يحدث في كل الألياف العصبية.

- أما بالنسبة للمستقبلات ما بعد المشابك العقدية (حيث يكون النيكوتين هو الناقل الرئيسي) فلقد وجد نوعين من المستقبلات الموسكارينية ونوع واحد على الأقل من المستقبلات الببتيدية؛ ويمكن لهذه المستقبلات أن تسهل أو تثبط النقل عبر إطلاق كمونات بعد مشبكية بطيئة منبهة excitatory أو مثبطة.
2. المنعكسات الجهازية: تشمل المنعكسات الجهازية على آليات تنظم ضغط الدم، حركية السبيل المعدي المعوي، مقوية المثانة، والعضلات الملساء للطرق الهوائية. ويحلل التحكم بالضغط الدموي أهمية خاصة (شكل 4-6) وهو يتم عبر المنعكس العصبي لمستقبلات الضغط الاستجابية الهرمونية بتوسط الرينين والأنجيوتنسين والألدوسترون. ولقد تطورت هذه السيطرة الذاتية للمحافظة على الضغط الدموي الشرياني المتوسط ضمن مستوى يحدده المركز الوعائي المحرك والمحساسات الكلوبية. وإن أي انحراف عن "نقطة المعايرة" للضغط الدموي، يسبب تبدلاً في فعالية ANS ومستويات الرنين. أنجيوتنسين II - الدوسترون. وإن هذه التبدلات هامة جداً في تحديد الاستجابة إلى الحالات أو الأدوية التي تبدل من الضغط الدموي. فعلى سبيل المثال، فإن انخفاضاً في الضغط الدموي ناجم عن النزف سوف يسبب زيادة في فعالية SANS وفي تحرر الرينين، ويسبب النور أبنفرين المتحرر من الأعصاب الودية ازدياداً في كل من المقاومة الوعائية الميعطية، المقوية الوريدي، سرعة القلب، وقوة التقلص القلبي. كما يعتمد حجم الدم عبر احتباس الملح والماء في الكلية تحت تأثير ازدياد مستويات الألدوسترون. ويمكن لهذه الاستجابات المعاوضة أن تكون من القوة بحيث تتقلب على بعض أفعال الأدوية، فعلى سبيل المثال، فإن معالجة فرط التوتر الشرياني بموسع وعائي مثل الهيدرالازين لن تكون ناجحة إذا لم نمنع حدوث تسرع القلب المعاوض (بواسطة مستقبلات الضغط) واحتباس الماء والملح المعاوض (بواسطة استجابة جهاز الرينين) وذلك باستخدام أدوية أخرى معه. ومن هنا تبدو أهمية فهم الطالب لجهاز التنظيم الذاتي.
3. التحكم بالأعضاء المركبة - العين: تحتوي العين على عدة نسج ذات وظائف متعددة، ويقع العديد منها تحت سيطرة الجهاز العصبي الذاتي (الشكل 5-6). فالقزحية (والتي ناقشناها مسبقاً) يقع تحت سيطرة متبادلة من قبل SANS (عبر مستقبلات ألفا) و PANS (عبر المستقبلات الموسكارينية) واللذين يعملان على عضلتين مختلفتين في القزحية. إما العضلة الهدبية، والتي تتحكم بالمطابقة، فهي تقع تحت سيطرة رئيسية من المستقبلات الموسكارينية العصبية من PANS ولكن مع مساعدة هامة أيضاً من SANS. ومن ناحية أخرى فإن للظهارية الهدبية مستقبلات بيتا هامة لها تأثير يسمح بإفراز الخلط المائي.



الشكل 4-6: التحكم الذاتي والخلطي بالوظيفة القلبية الوعائية. لاحظ وجود دورتين للتقويم الراجع: دورة الجهاز العصبي الذاتي والدورة الهرمونية. وإن لكل دورة رئيسية مكونات عدة، وذلك فإن الجهاز العصبي الودي يؤثر بشكل مباشر على أربعة متغيرات رئيسية: المقاومة الوعائية المحيطية، سرعة القلب، قوة انقباض القلب، والعود الوريدي. أما الجهاز العصبي نظير الودي فهو يؤثر مباشرة على سرعة القلب، بالإضافة لذلك، فإن الأنجيوتنسين لا يزيد بشكل مباشر من المقاومة الوعائية المحيطية (غير مبينة بالشكل). ويزيد الجهاز العصبي الودي بشكل مباشر من إفراز الرينين (غير مبين بالشكل). ولأن آليات التحكم هذه وجدت للمحافظة على ضغط دموي طبيعي، فإن محصلة التقويم الراجع لكل دورة تكون سلبية، ويعمل التقويم الراجع على المعاوضة عن كل تغير في ضغط الدم الشرياني يسبب حدوث استجابة. ولذلك، فإن انخفاض ضغط الدم بسبب النزف سستم معاوضة عبر ازدياد نشاط الجهاز الودي وتحرر الرينين. وبالعكس، فإن ارتفاع ضغط الدم لدى إعطاء دواء مقبض للأوعية سوف يسبب انخفاضاً في النشاط الودي ويحرر الرينين وازدياداً في النشاط نظير الودي (المبهمي).

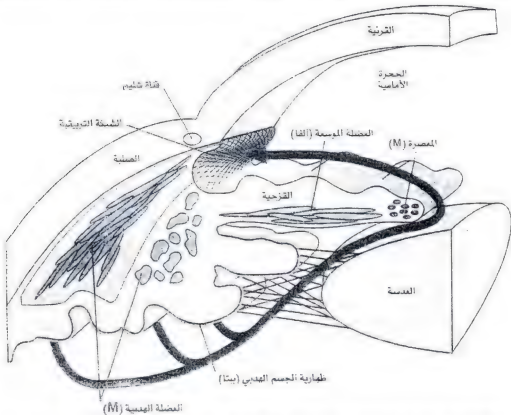
وإن كلاً من هذه المستقبلات بشكل هدفاً هاماً للأدوية التي سنتكلم عنها في الفصول القادمة.

قائمة الأدوية

تحتل الأدوية أو المستقبلات التالية والتي ذكرت في هذا الفصل أهمية خاصة ومن المهم أن تعرف أي الأدوية تتواجد في ANS الطبيعي وما هي وظائفها. وبالنسبة للأدوية التي لا توجد في الحالة الطبيعية في ANS، فإنه من المهم أن تعرف التأثيرات الناجمة عن إعطائها.

| | |
|---|-----------------------------|
| 3-Methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA) ¹ | Acetylcholine |
| Metyrosine (α -methyltyrosine) | Amphetamine |
| Neostigmine | Atropine |
| Noirpinephrine | Boulinum toxin ¹ |
| Propanolol | Cocaine |
| Reserpine | DOPA |
| Saxitoxin ¹ | Dopamine |
| Tetrodotoxin ¹ | Epinephrine |
| Tyramine | Guanethidine |
| Vesamicol ¹ | Metanephrine ¹ |

¹ إن يجري التكلم عنها في الفصول اللاحقة، لذا يجب معرفتها من هذا الفصل.



الشكل 5-6: بعض الأهداف النواتية في العن. وبين الشكاك أنسي النعنة مسجراً ومستقبلاًهما أن السهم العريض (الملون) يبين جريان الخلط المائي من نقطة إفرازه من قبل الظهارية الهديية وحتى يتم نزحه عبر قناة سليم (M)، موسكاريني، α ، مستقبل ألفا، β ، مستقبل بيتا.

الأسئلة

توجيهات: إن كلا من العبارات المرفقة أو غير التامة في هذا السهم تتبع بأجوبة أم ستمات لعبارة. اختر جواباً فقط أو متم للعبارة بحيث يكون الأنضغل في كل حالة.

1. في عملية التنظيم الذاتي لضغط الدم

- تتم المحافظة على النتاج القلبي ثابتاً على حساب المتغيرات الهيموديناميكية الأخرى
- يؤدي ارتفاع الضغط الدموي يؤدي إلى ازدياد إفراز الألدوسترون
- عندما يزداد الضغط الشرياني، فإن الألياف العصبية لمستقبلات الضغط تنخفض معدل إطلاقها.
- إن حجم الضريرة والضغط الدموي الشرياني الأوسط هما المحددين الأساسيين للنتاج القلبي
- إن الحالات التي تنخفض من حساسية النهايات العصبية الحسية لمستقبلات الضغط قد تسبب ازدياداً في النشاط الودي.

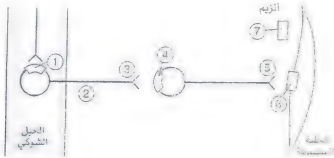
2. قام طفل بإبتلاع مصغيات زجاجتين من مضاد احتقان أنفي هو عبارة عن عقول قوي مستقبلاً ألفا. إن علامات تفعيل مستقبلات ألفا التي يمكن أن تحدث عند هذا المرض تشمل على

- توسع قضيبي
- تسارع القلب
- توسع الحدقة
- توسع وعائي
- كل ما سبق

3. تعاني الأنسة غرين من ارتفاع ضغط شرياني شديد ويعتزم إعطائها ال Minoxidil. إن المينوكسيديل هو موسع قوي للشريينات، وهو لا يعمل على المستقبليات الذاتية. وعندما يستخدم في ارتفاع ضغط الشرياني الشديد فإنه من المحتمل أن يؤدي إلى التأثيرات التالية

- (A) تسرع القلب وازدياد انقباض القلب
(B) تسرع القلب وانخفاض إنتاج القلب
(C) انخفاض الضغط الشرياني والوسطى وتقلص القلب
(D) عدم حدوث تغير في الضغط الشرياني والوسطى وتناقص تقلص القلب
(E) عدم حدوث تغير في الضغط الشرياني والوسطى وازدياد أطراح الملح والماء عبر الكلية
4. إن التنفيل الكامل للجهاز العصبي الودي (كما يحدث عند بلوغ المستويات القصوى من التمرين) يمكن أن يحدث كلاً مما يلي ما عدا
(A) ارتفاع القصبات
(B) تناقص حركية الأمعاء
(C) ازدياد الجريان الدموي الكلوي
(D) توسع الحدقة
(E) ازدياد سرعة القلب

الأسئلة 5-8: استخدم الشكل الآتي للإجابة على الأسئلة التالية. افترض أن هذا الشكل يمكن أن يمثل إما الجهاز الودي أو نظير الودي



9. أي من الأدوية التالية يعمل على الموقع 3؟

| | |
|---------------|----------------|
| Cocaine (B) | سم المحلثة (A) |
| Reserpine (D) | Metirosine (C) |
| | Tyramine (E) |

أي من المواقع التالية على الرسم لا يتفاعل مع الأسيتيل كولين؟

| | |
|--------------|--------------|
| الموقع 4 (B) | الموقع 2 (A) |
| الموقع 6 (D) | الموقع 5 (C) |
| | الموقع 7 (E) |

يفيد Atrpine في توسيع الحدقة ومثّل المطابقة. على أي من المواقع التالية تقع تأثيرات الأرويين؟

| | |
|--------------|--------------|
| الموقع 4 (B) | الموقع 3 (A) |
| الموقع 6 (D) | الموقع 5 (C) |

10. أي من

إذا كانت الخلية المصنفة في الشل، فإن التأثيرية متطابقة للحرارة، وأي من المركبات التالية يتحرر

من الهنية 55

| | |
|--------------------|--------------------|
| Dopamine (B) | Acetylcholine (A) |
| Norepinephrine (D) | Homocitininium (C) |
| | Vesamicol (E) |

تشتمل المواقع "النيكوتينية" على كل مما يلي ما عدا

- (A) العضلات المسماة للقصبات
(B) خلايا لب الكنثر
(C) لعقد نظيرة الودية

(D) العضلات الهيكلية

(E) العقد الودية

10. تم إدخال عدة أطفال كانوا يقيمون في مخيم صيفي إلى المستشفى لإصابتهم بأعراض يعتقد أنها ناجمة عن تناول طعام يحوي سموم الحثلية. ويمكن لتأثيرات سم الحثلية أن تشمل على

(A) تشنج قشري

(B) شلل العضلة الهدبية

(C) إسهال

(D) تشنج العضلات الهيكلية

(E) حرط تهوية

11. إن الناقل العصبي الذي يتم تحريره في الحالة السوية في العقدة الجيبية لأذنييه للقلب استجابة لزيادة ضغط الدم هو

(A) أستيل كولين

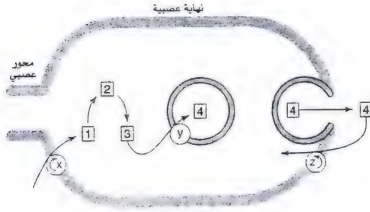
(B) دوبامين

(C) ايبي نفرين

(D) غلوتامات

(E) نور ايبي نفرين

الأسئلة 12-14: افترض أن الشكل الآتي يمثل نهاية عصبية ودية بعد عقدية.



12. يمكن حصر الناقل "Y" في الشكل بواسطة

Cocaine (B)
Hemicholinium (D)

(A) سم الحثلية
(C) guanethidine
(E) Reserpine

13. إن تحويل المركب الوسطي (1) إلى (2) في الشكل يمكن تثبيطه بواسطة

Cocaine (B)
Reserpine (D)

(A) سم الحثلية
(C) Metyrosine
(E) Vesamicol

14. يمكن تثبيط الناقل "Z" في الشكل بواسطة

Dopamine (B)
Metyrosine (D)

(A) Cocaine
(C) Hemicholinium
(E) Reserpine

توجيهات (السؤال 15): تتألف الأسئلة المتصلة في هذا القسم من مجموعة من الخيارات مرقمة أبجدياً وتتبع مجموعة من العبارات المرقمة. اختر حرفاً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن اختيار الخيار المرقم أبجدياً مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.

| | |
|---------------------|--------------------|
| Amphetamine (B) | Acetylcholine (A) |
| Dotulinum toxin (D) | سم المطثية (C) |
| Metyrosine (F) | Epinephrine (E) |
| Reserpine (H) | Norepinephrine (G) |
| Vesamicol (J) | Tetrodotoxin (I) |

15. هو دواء يمنع تخزين الأسيتل كولين في الحويصلات المشبكية.

الإجابات

1. يزداد معدل إطلاق مستقبلات الضغط مع ازدياد ضغط الدم. ولذلك فإن انخفاض حساسية مستقبلات الضغط سوف يقلل من الدخل التنبهات الواردة إلى المركز المحرك الوعائي، وهذا يفسر من قبل المركز المحرك الوعائي على أنه انخفاض مسافة زائدة في ضغط الدم. الذي بدوره يؤدي إلى ازدياد الفعالية الودية. الجواب هو (E)، (إذا كانت أجابك مخالفة، راجع مكونات عرى التقييم الراجع الذاتية والهرمونية الخاصة بالمحافظة على الضغط الدموي؛ شكل 4-6)
2. يمكن أن يحدث توسع الحديقة عبر تقلص الألياف الشعاعية للفرجية؛ هذه الخلايا العصبية للمساء تملك مستقبلات α ، أما بقية الاستجابات تتوسطها مستقبلات بيتا الأدرينية (جدول 4-6). والجواب هو (C).
3. نظراً لوجود منعكس مستقبلات الضغط، فإن الدواء الذي يخفض بشكل مباشر من المقاومة الوعائية المحيطية سوف يسبب ازدياداً انعكاسياً في النشاط الودي، وانخفاضاً في الفعالية نظير الودية، وازدياداً في تحرر الرنين، وكنيجة لذلك يزداد تسرع وتقلص القلب. (بالإضافة لذلك، فإنه سيحدث احتباس للملح والماء). الجواب هو (A)
4. تسبب الفعالية الودية تقبضاً في أوعية المقاومة الكلوية وانخفاضاً في الجريان الدموي الكلوي. وهذه هي الاستجابة النموذجية في حال التمارين الشديدة أو هبوط التوتر الشرياني. الجواب هو (C).
5. إن لكل من هذه الأدوية آلية تأثير مختلفة عن الأخرى، إلا أنها جميعاً لا واحداً منها تعمل على النهايات العصبية الودية بعد العقدية (موقع 5). أما الموقع 3 فهو نهاية عصبية كولينية. الجواب هو (A).
6. يعمل الأسيتل كولين على كل من المستقبلات النيكوتينية العقدية (موقع 4) وعلى المستقبلات الموسكارينية لخلايا المستهدفة (موقع 6) وعلى النهايات العصبية قبل العقدية (موقع 5). يتفاعل ACh أيضاً مع الأسيتل كولين استيراز (موقع 7) إلا أنه لا يؤثر على النقل الكهربائي في المحاور (موقع 2). الجواب هو (A).
7. في الرسم المبسط، فإن المستقبلات الموسكارينية التي تم حصرها بالأتروبين تقع فقط على الخلايا المستهدفة للعضلات للمساء والنهايات العصبية بعد عقدية. كما يوجد هذا النوع من المستقبلات أيضاً في العقد، إلا أنه تلزم تراكيز أعلى من الأتروبين لحصرها. إن حصر المستقبلات الموسكارينية قبل العقدية سوف لن يسبب توسعاً للحديقة ولا شللاً للعضلة الهيدية. الجواب هو (D).
8. إن الأعصاب التي تعصب الغدد العرقية المفضلة للحرارة (eccrine) هي أعصاب ودية كولينية. الجواب هو (A).
9. إن لكلاً نوعي العقدية والوصل العصبي العضلي مستقبلات كولينية نيكوتينية، وكذلك الأمر في لب الكظر (شكل معدل من نسيج الخلية العصبية الودية بعد العقدية). أما العضلات للمساء القصصية فهي تحتوي على مستقبلات كولينية موسكارينية. الجواب هو (A).
10. يضعف سم المطثية كل أنواع النقل الكوليني، بما فيها النهايات العصبية قبل العقدية والنهايات العصبية المحركة الجسمية. وهذا يكتسب أهمية خاصة في العضلات التنفسية وذلك لأن ضعف العضلات التنفسية وشللها (وليس فرط التهوية) هي تأثيرات يمكن أن تكون مميتة يتسبب بها هذا السم. ويمنع سموم المطثية إطلاق محتوى الحويصلات من الناقل وذلك من النهايات العصبية الكولينرجية. وإن كل العلامات المذكورة، ما عدا شلل العضلة الهيدية يشير إلى ازدياد تقلص العضلات، ويسبب شلل العضلة الهيدية (شلل المطابقة) تشوش الرؤية القريبة، وتديم تأثيرات هذا السم لمدة طويلة جداً ما لم تؤدي للموت (يمكن للأعراض والعلامات أن تدوم لعدة أشهر)، إلا أنها ليست دائمة. والجواب هو (B).
11. إن الأسيتل كولين هو الناقل الموجود في النهايات العصبية نظرية الودية المعصبة للعقدة الجيبية (العصب المبهم). وعندما يزداد الضغط الدموي، يحاول المركز المحرك الوعائي أن يعود بالضغط إلى القيم السوية وذلك عبر إبطاء سرعة القلب. الجواب هو (A).
12. إن الحامل الحويصلي في الشكل يقوم بنقل الدوبامين والنور إيفرين إلى الحويصلات لتخزينهما. وهذا يمكن حصره بواسطة الرزبين. الجواب هو (E).

13. إن المركب الوسيط "I" في الشكل هو التيروزين ويتم تحويله إلى DOPA ("2"). ويمكن تثبيط هذه المرحلة المحدودة السرعة لاصطناع الكاتيكولامين بواسطة مثقل للتيروزين هو ميتيروزين، الجواب هو (C).
14. إن الحامل المسؤولة عن عود الالتقاط في النهايات العصبية الودية بعد العقديّة يمكن حصره بواسطة الكوكاتين أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الجواب هو (A).
15. يمنع الفيزاميكول تخزين الأسيتيل كولين داخل حويصلاته عبر تثبيط الجزيء الحامل الذي ينقل الأسيتيل كولين إلى الحويصلات ضمن الظروف السوية (شكل 6-2). الجواب هو (J).

جواب المهارة الحفظية: تفوذية الدواء

(انظر الفصل 1)

إن حجم سم المطثية كبير جداً بحيث لا يمكنه من عبور الأغشية عبر الانتشار الدسم والمائي، ولذلك فإن عليه أن يرتبط إلى مستقبلات موجودة في أغشية الخلايا المعرضة لتأثير السم ومن ثم يدخل الخلية عبر آلية الإلتقام الخلوي endocytosis. وتوجد المستقبلات الرابطة لسم المطثية على الأعصاب الكولينرجية ولكن ليس الأدرنجية.

7 الأدوية المفعلة للمستقبلات الكاينية والمثبطة للكولين استيراز

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تعداد مواقع وأنواع مستقبلات الأسيتيل كولين في الأعضاء والأجهزة الرئيسة في الجسم (CNS، العقد النائية، العين، القلب، الأوعية، القنصبات، الأمعاء، السبيل البولي التناسلي، العضلات الهيكلية، الندد خارجية الإفراز)
- شرح تأثيرات الأسيتيل كولين على الأعضاء الرئيسة.
- الربط بين الخصائص الحشرية للدوائية والخصائص الكيميائية لاستيراز الكولين Choline esters والقنويدات المشابهة للكولين Cholinomimetic alkaloids.
- تعداد الاستعمالات السريرية الرئيسة لمثابهاة الكولين.
- شرح الاختلافات في التأثيرات الفارماكوديناميّة (Pharmacodynamic، أي فعل الجسم على الدواء) الموجودة بين مثابهاة الكولين المباشرة وغير مباشرة.
- تعداد الأعراض والعلامات الرئيسة في حالة (1) التسمم بالمبيدات الحشرية من نوع الفوسفات العضوية (2) التسمم الحاد بالنيكوتين.

تعلم القصاريف التالية

جدول 7-1: تعاریف.

| المريض | التعريف |
|--|--|
| استر الكولين Choline ester | دواء مشابه للكولين يتألف من الكولين (وهو كحولي) المرتبط بمادة حمضية مثل: أستيك أو كارباميك أسيد |
| الثوب الكولينوجي | الحالة السموية التي يحدث بها تهليل زائد عن الحد للمستقبلات الكولينية |
| تثويد مشابه للكولين | هو دواء ذو خصائص حمضية ضعيفة (وهو عادة ذو منشأ نباتي) تشابه تأثيراته تأثيرات الأستيل كولين |
| تثمين العضلة الهيكلية Cyclosporin | تقلص واضح في العضلة الهيكلية؛ تضيق في تفرع في حديد الأقصى |
| دواء مشابه للكولين مباشر | دواء يرتبط بالمستقبلات الكولينية ويمنحها، وتشابه تأثيراته تأثيرات الأستيل كولين |
| العامل المرخي المشرق من البطانة (EDRT) | موسع وعائي قوي، غالباً هو نايترات أوكسايد nitric oxide، وهو يتحرر من الخلايا |
| دواء مشابه للكولين غير مباشر | دواء يثوي تأثيرات الأستيل كولين الداخلي عبر تثمين الأستيل كولين استيراز |
| مقلد موسكاريني | دواء مشابه للكولين ذو تأثيرات مشابهة للموسكارين بشكل أساسي |
| نوب الوهن العضلي Myasthenic crisis | حالة حادة تصيب مريضى الوهن العضلي (تضمف العضلات الهيكلية) تنجم عن عدم كفاية المعالجة بمشابهات الكولين |
| مقلد نيكة قشرى | دواء مشابه للكولين ذو تأثيرات مشابهة للنيكوتين بشكل أساسي |
| سرك الفوسفات العضوية | است يجمع الفوسفور مع كحول عضوي يشكل الكولين استيراز |
| مضيق القوسفات العضوية Organo phosphate | عملية وطرقاً عن خللها في تعاليل كيميائية، سرك الفوسفات العضوية بعد ارتباطها بالكولين استيراز ويثاثر بهج تثمينه، تثمينه، تثمينه، تثمينه، تثمينه |
| دواء مشابه للنيكوتين | دواء مشابه للنيكوتين ذو خصائص تشبه نيكوتين، تثمينه، تثمينه، تثمينه، تثمينه |

المصادر

يقوم تقسيم الأدوية المضادة للأستيل كولين على ثلاث فئات: هي: 1- أدوية غير مباشرة تؤثر على ميثاق الأستيل كولين أو بطريقة غير مباشرة عبر تثبيط إنزيم *acetylcholinesterase* المسبب لتفكيك الأستيل كولين الذي يؤثر بشكل مباشر، فلهذا يجري تقسيمها على أساس طيف تأثيرها (أي: فيما أو فئات: تعمل على المستقبلات الكولينية) الموسكارينية أو النيكوتينية؛ (شكل 1-7). ويمكن اعتبار الأستيل كولين مع النسخة الأساسية لهذه الأدوية وهو يعمل مباشرة على كل من المستقبلات الموسكارينية والنيكوتينية. أما النوسجستين *neostigmine* فهو النسخة الأساسية لمضادات الكولين استرجاز غير مباشرة التأثير.

معدلات الكولين المباشرة

يتألف هذا الصف من مجموعة استيريات الكولين (acetylcholine, methacholine, carbachol, and bethanechol) ومجموعة ثانية من الشبيهات الطبيعية (pilocarpine, pilocarpine, nicotine, lobeline)، ويضم في بعض الأحيان إدخال أدوية جديدة لاستخدامها في تطبيقات خاصة، وتختلف أعضاء هذا الصف على غلبت تأثيرها (درجة التحفيز) الموسكاريني مقارنة



بالتفعيل النيكوتيني) وفي حركياتها الدوائية (جدول 7-2). وإن كلا العاملين يؤثران على استخدامها السريري.

A. التصنيف: إن مقلدات الموسكارين هي مشابهات لنظير الودي Parasympathomimetics، أي إنها تشابه أفعال تنبيه الجهاز نظير الودي. ولقد تم التعرف على خمسة مجموعات من المستقبلات الموسكارينية (جدول 3-7)، إلا أنه لا تتوفر مقلدات اصطناعية لهذه المستقبلات يمكن استخدامها سريرياً. أما المقلدات النيكوتينية فهي تصنف على أساس فيما إذا كان التنبيه المسيطر هو التنبيه المقدي ganglionic أو العضلي العصبي؛ إلا أن انتقائية المقلدات محدودة جداً. ومن ناحية أخرى تتوفر حاصرات انتقائية نسبياً لنوعين من المستقبلات النيكوتينية (الفصل 8).

مهارة حفظية: استقلاب الدواء

(الفصل 4)

قيم استقلاب الأستيل كولين والميناكولين في الجسم عبر هدرلة الرابطة الأسترية. فهل هذا التفاعل الاستقلابي هو من الطور I أو II/الجواب في نهاية الفصل.

B. آلية التأثير الجزئية:

1. الألية الموسكارينية: لقد تم التعرف على عدة آليات جزئية لعمل المستقبلات الموسكارينية (جدول 3-7). إحدى هذه الآليات تشتمل على ارتباط المستقبلات الموسكارينية (خاصة M1 و M3) المقترنة بالبروتين G مع الفوسفوليپاز (C) (وهو أنزيم مرتبط بالغشاء) مما يؤدي إلى تحرير اثنين من جزيئات المرسال الثاني هما داي أسيل غليسيريول (DAG) والإينوزيتول -5,4,1- ثلاثي فوسفات (IP3). يبدل الـ DAG عمل البروتين كيناز C، وهو أنزيم له دور مهم في الإفراز، في حين أن IP3 يحرض تحرر الكالسيوم من أماكن تخزينه داخل الخلية مما يؤدي إلى التقلص. وهناك آلية ثانية تعمل على اقتران المستقبلات الموسكارينية (خاصة M2) مع الأدينيليل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_i المثبط. الألية الثالثة تعمل على اقتران المستقبلات

جدول 7-2: مشابهات الكولين؛ طيف التأثير والحراك الدوائية.

| الدواء | طيف التأثير | الخصائص الدوائية |
|-----------------------------------|-------------|---|
| مباشرة التأثير Acetylcholine | B | تم هدرلته بسرعة بواسطة كولين استيراز (ChE)؛ مدة التأثير 5-30 ثانية |
| Bethanechol | M | مقاوم على ChE، فعال عن طريق الفم، قابلية انحلاله في الدم ضعيفة؛ مدة التأثير 30 دقيقة إلى 2 ساعة |
| Carbachol | B | مثل بيثانيكول |
| Pilocarpine | M | ليس استراً، قابليته للانحلال في الدم جيدة، مدة التأثير 30 دقيقة إلى 2 ساعة |
| Cevimeline | M | دواء فموي، قابليته للانحلال في الدم متوسطة، مدة التأثير 5-8 ساعات |
| Nicotine | N | مثل البيلوكارين، مدة التأثير 1-6 ساعات |
| غير مباشرة التأثير Edrophonium | B | عبارة عن كحول، وأمين رباعي، قابليته للانحلال في الدم ضعيفة، غير فعال فموياً، مدة التأثير 5-15 دقيقة |
| Neostigmine | B | كاربامات، أمين رباعي متحل في الدم، مدة التأثير من 30 دقيقة إلى 2 ساعة |
| Physostigmine | B | كاربامات، أمين ثلاثي، متحل في الدم، مدة التأثير 30 دقيقة إلى 2 ساعة |
| Pyridostigmine, ambenonium | B | من الكاربامات الشبيهة بالنيومستمين، إلا أن لها مدة تأثير أطول (4-8 ساعات) |
| Echothiophate | B | فوسفات عضوي، قابليته للانحلال في الدم متوسطة، مدة التأثير 2-7 أيام |
| Parathion | B | فوسفات عضوي، قابليته للانحلال في الدم عالية، مدة التأثير 7-30 يوم |

M1: موسكاريني؛ N: نيكوتيني؛ B: كلاهما.

جدول 3-7: المستقبلات الكولينية المعروفة أو المكودة وآلياتها.

| نوع المستقبل | اسماء أخرى | بروتين G | الآليات ما بعد المستقبل |
|----------------|--|----------------|---|
| M ₁ | M ₁₆ | G _q | IP ₃ ↑ وشلل DAG |
| M ₂ | M _{2a} , M _{2b} القلبي | G _i | ↓ إنتاج CAMP |
| M ₃ | M _{3a} , M _{3b} الغدي | G _q | IP ₃ ↑، شلال DAG |
| M ₄ | ... | G _i | ↓ إنتاج CAMP |
| M ₅ | ... | G _q | IP ₃ ↑ وشلل DAG |
| N _M | مستقبل السفينة الانتهاية | لا يوجد | تيار Na ⁺ /K ⁺ المزبل للاستقطاب |
| N _R | مستقبل المعدة | لا يوجد | تيار Na ⁺ /K ⁺ المزبل للاستقطاب |

¹ تم توكيده Cloned إلا أنه لم يتم بعد تحديد المستقبلات الوظيفية له.

نفسها مباشرة إلى قنوات البوتاسيوم في القلب وغيرها من الأماكن؛ وإن المقدرات الموسكارينية تسهل فتح هذه القنوات.

2. الآلية النيكوتينية: لقد تم تحديد آلية العمل النيكوتينية بشكل واضح. ويتوضع مستقبل ACh على قناة بروتينية انتقائية للصوديوم والبوتاسيوم. وعندما يتم تفعيل المستقبل، تفتح القناة ويحدث نزح استقطاب الخلية (كمون فعل استشاري بعد عقدي، EPSP, Excitatory Postsynaptic Potential) كنتيجة مباشرة لدخول الصوديوم. توجد مستقبلات ACh على هذه الخلايا العقدية (الودية ونظير ودية) وعلى اللوحة المحركة الانتهاية العصبية العضلية. وإذا ما كان EPSP كبيراً لدرجة معينه، فإن EPSP يطلق كمون عمل ينتشر في الأشنية المحيطة.

C. التأثيرات على النسيج والأعضاء: إن التأثيرات على النسيج والأعضاء في الجسم ملخصة في الجدول 4-7. لاحظ أن التوسع الوعائي (وانخفاض ضغط الدم) ليس استجابة لتعبية نظير الودي

جدول 4-7: تأثيرات منبهات المستقبلات الكولينية مباشرة التأثير. ولم توضع سوى التأثيرات المباشرة؛ وإن الاستجابات الفيزيولوجية لهذه الأفعال المباشرة قد تكون هامة.

| العضو | الاستجابة |
|--------------------------|--|
| الجهاز العصبي المركزي | تأثيرات منبهة مركبة؛ مثلاً: النيكوتين (ارتفاع المزاج)، الـ physostigmine (اختلاجات) |
| العين | |
| مصرة القرنية | التقلص (تقبض الحدقة) |
| المعدة الهضمية | تقلص العضلة استجابة للرؤية القريبة (المطابقة) |
| القلب | انخفاض السرعة (تأثير زمني سلبي)، لكن تقيبه إلى الاستجابة الانعكاسية الهامة (انظر النص) |
| العقدة الجيبية الأذينية | انخفاض في قوة التقلص (تأثير قلوبى سلبي)، انخفاض فترة العصيان |
| الأذنان | تناقص سرعة النقل؛ ازدياد في فترة العصيان |
| العقدة الأذينية البطينية | انخفاض منبر في قوة التقلص |
| البطينان | توسع (بواسطة EDRF) |
| الأوعية الدموية | تقبض القصبات |
| النسبيل المعدي المعوي | تزيد |
| الحركية | ترتخي (بواسطة الجهاز العصبي المعوي) |
| المصبرات | تقبض |
| المثانة | |
| العضلة المقبضة Detrusor | ترتخي |
| المثث المثاني والمصرة | تفعيل اللوحة المحركة الانتهاية العصبية العضلية؛ تقبض العضلات |
| الغدد | ازدياد الإفراز للغدد: الغرقية المنظمة للحرارة، الليمفية، اللعابية؛ ازدياد إفراز القصبات والمعدة والغدد المعوية |

(أي إنها غير ناتجة عن تفعيل «سبب تظهير ودي» على الرغم من أن المشابيهات الكولينية المباشرة تسبب توسعاً وعائياً). ينجم هذا الفعل عن تحرر العامل المرخي المشتق من البطانية endothelium - derived relaxing factor (EDRF: nitric oxide) وربما مواد أخرى) في الأوعية بتوسط المستقبلات الموسكاريينية الغير معصية الموجودة على الخلايا البطانية. لاحظ أيضاً أن انخفاض ضغط الدم يسبب حدوث منعكس مستقبلات الضغط، مما يسبب تنجيهاً ودياً مفاوضاً كبيراً إلى القلب. كنتيجة لذلك، فإن حقن كميات صغيرة إلى متوسطة من مشابيهات الكولين الموسكاريينية المباشرة يسبب تسرع القلب، وليس بطء القلب. وهناك تأثير آخر يحدث بفعل الأدوية مشابهة الكولين وليس عن حالة تنبيه الأعصاب نظير الودية ويشمل الترقق من الغدد العرقية المنظمة للحرارة؛ وهذا التأثير هو تأثير ودي كوليني (انظر الفصل 6).

إن تأثيرات تنبيه العقد النيكوتينية على مستوى النسيج والأعضاء يعتمد على التعصيب الذاتي لهذا العضو أو ذلك، ويسيطر على الأوعية الدموية التعصيب الودي؛ ولذلك، فإن تفعيل المستقبلات النيكوتينية ينجم عن تقيض وعائي بتوسط فعل الأعصاب الودية بعد العقدة. أما الأسماء فيسيطر على تعصيبها الجهاز نظير الودي؛ وبالتالي فإن الأدوية النيكوتينية تزيد من الحركة Motility والإفراز بسبب زيادة فعل الأعصاب نظيرة الودية بعد العقدة. وينجم عن تفعيل اللوحة الانتهازية النيكوتينية العصبية العضلية بواسطة الأدوية المباشرة حدوث تحزيمات Fasciculations وتشنج في العضلات المقلدة. أما التنميل المطول فيسبب الشلل (انظر الفصل 27)، والذي يشاهد في سياق التعرض للمبيدات الحشرية من فئة الفوسفات العضوية وتلك المحتوية على النيكوتين.

D. الاستعمال السريري: يمكننا التمييز بالتأثيرات السريرية الرئيسية المقلدة الموسكاريينية إذا نظرنا إلى الأعضاء والأمراض التي تستفيد من الأزيداد في التفاعلية الكولينية. وهي مخصصة في الجدول 5-7. وليس للمقلدات النيكوتينية المباشرة من تأثيرات علاجية سوى إحداثها لشلل العضلات الهيكلية (سوكسينيل كولين: الفصل 27)؛ وتستخدم الأدوية غير المباشرة عندما نحتاج لزيادة التفاعلية النيكوتينية عند الوصل العصبي العضلي (انظر لاحقاً).

E. السمية: يمكن توقع أعراض وعلامات الجرعة المفرطة من الخصائص النواتية العامة للاستيل كولين.

1. السمية الموسكاريينية: تشتمل هذه التأثيرات على تنبيه CNS (وعند غير شائع في المقلدات المباشرة)، تقيض الحديقة، تشنج العضلات، تقيض القصب، ازدياد فعالية العضلات المساء للسيل المعدي المعوي والبولي التناسلي، ازدياد الفعالية الإفرازية (الغدد العرقية، السيل الزواشي، السيل المعدي المعوي)، والتوسع الوعائي. كما يحدث بطء قلب عابر يتبعه تسرع قلب انعكاسي إذا ما تم إعطاء الدواء كدقيقة bolus وريدية وإلا سيحدث تسرع قلب انعكاسي.

2. السمية النيكوتينية: يشجع استخدام النيكوتين على شكل علكة ولصقات عبر الجلد من قبل المدمنين الذين يحاولون الإقلاع عن عادة التدخين، كما أنه لا يزال يستخدم في بعض المبيدات الحشرية. وتشتمل التأثيرات السمية على تنبيه CNS (بما فيها الاختلاجات)، تنبيه العقد، وإزالة استقطاب اللوحة الانتهازية العصبية العضلية مما يؤدي لحدوث التحزيمات والشلل.

الجدول 5-7: الأنشطة السريرية لبعض «مشابيهات الكولين»

| التأثير | التطبيقات السريرية | الدواء |
|---|---|--|
| يفعل العضلات المساء للأعضاء والمثانة | الشلل والاحتباس البولي العصبي بعد العمليات الجراحية | Hexamethochol |
| تعمل مصصرة الحديقة والعضلات الهيكلية للمين | الشلل | Carbachol, pilocarpine |
| يزيد اللعاب Salivation | جفاف الفم في متلازمة جوغرين | Cevimeline |
| يضعف تأثير الأسيتل كولين داخلي المنشأ | الموسن والاحتباس البولي العصبي وبعد العمليات | Neostigmine |
| تضعف تأثير الأسيتل كولين داخلي المنشأ: ↑ قوة العضلات الهيكلية | الموسن العضلي الوخيم، إزالة الحصر العضلي العصبي | Neostigmine, pyridostigmine, edrophonium |
| تضعف تأثيرات ACh | الشلل | Physostigmine, echothiophate |

المؤثرات غير المباشرة للأستيل كولين:

- A. التصنيف والأفعال الرئيسية: تصنف المؤثرات الكolinية غير المباشرة إلى نوعين كيميائيين رئيسيين:
 1. مثبطات إنزيم أستيل كولين إستيراز (AChE inhibitors) والتي تمنع تحلل أستيل كولين (ACh) في الفصيفات، تقوم بزيادة التركيز الكولين في الفصيفات (أو في الألياف ذاتها). وهناك صف ثالث يعوي عضياً واحداً فقط: edrophonium وهو كولين (وليس أمين) ذو مدة تأثير قصيرة جداً.
 2. آلية التأثير: إن كلاً من الكارباتات والفوسفات العضوية صمما مثبطان يرتبطان مع الكولين استيراز ويتصرفان شواً للهدنة. ومن ثم يتم تحرير الجزء الكولين من الجزيء، إما الجزء الحمضي (شاردة الكارباتات أو شاردة الفوسفات) فهو يتحرر بشكل أبطأ بكثير، بذلك يمنع من ارتباط ومدرلة الأستيل كولين.
 3. الكارباتات: تتم مدرلة الكارباتات، مثل: physostigmine الكارباتات بواسطة الكولين استيراز على مدى 2-8 ساعات.
 4. الفوسفات العضوية: إن الفوسفات العضوية هي أدوية مديدة التأثير وهي تشكل معقدات فوسفاتية شديدة الثبات مع الأنزيم، وبعد عملية الهدنة البديلة، يتم تحرير مثالة حمض الفوسفور على مدى عدة أيام إلى أسابيع.
- B. التأثيرات: غير تشبه الكولين استيراز، تقع المؤثرات غير المباشرة بتضعيف فعل الأستيل كولين داخلي المنشأ؛ أي إن هذه الأدوية تسبب ازدياداً في تركيز ونصف عمر الأستيل كولين في المشبك التي يتحرر فيها ACh فيزيولوجياً. ولذلك فإن للأدوية غير المباشرة تأثيرات موسكارينية ونيكوتينية وذلك يعتمد على العضو نفسه. ولا تملك مثبطات الأستيل كولين تأثيراً هاماً على المناطق غير العصبية حيث لا يتم تحرير الأستيل كولين بصورة طبيعية (مثل الخلايا العصبية).
- C. الاستعمال السريري: تشمل التطبيقات السريرية الرئيسية لمثبطات الكولين غير مباشرة على كلاً من التأثيرات الموسكارينية والنيكوتينية. ويمكن توقع هذه التأثيرات بعد الأخذ بعين الاعتبار الأعضاء والأمراض التي منتهتد من ازدياد الفعالية الكولينية. عند التأثيرات، فمضمة في الجدول 5-7. إن مركبات الكارباتات والتي تشمل على الفوسفاتين، فيزيوستيغين، فينونيوم، والإيدريدوستيغمين شيع استخدامها في المداحة أكثر من المؤثرات العضوية. وهناك بعض مركبات الكارباتات تستعمل في الزراعة ومبيدات حشرية. وهناك ثلاثة من مركبات الفوسفات العضوية تستخدم في الطب هي ايكوثيوفيت (دواء للزرق)، الملاثيون (مبيد للجرب)، ومترينوفيت (مضاد للديدان). وهناك استخدام خاص للإيدريدونيوم في تشخيص الوهن العضلي وفي التفريق بين أزمة الوهن العضلي والأزمة الكولينية عند مرضى هذا الداء. ونظراً لأن الأزمة الكولينية يمكن أن ينتج عنها ضعف عضلي شبيه بذلك الموجود في أزمة الوهن العضلي، فإن التمييز بين هاتين الحالتين قد يكون صعباً وإن إعطاء مثابة كولينية قصير المدة مثل الإيدريدونيوم سوف يجمعن القوة العضلية في أزمة الوهن العضلي إلا أنه يهدل الأزمة الكولينية أكثر صعباً.
- D. السمية: إضافة لاستخداماتها العلاجية فإن بعض هذه المركبات لها سمية سريرية وذلك بسبب حوادث التعرض لكميات سامة من المبيدات الحشرية. وإن أكثر هذه الأدوية سمية (الباراثيون) تسبب الموت بسرعة ما أم يتم التعرف على حالة التسمم وتعالج في الحال. وإن الخيار الأول للعلاج هو الأتروبين، إلا أن هذا الدواء لا تأثير له على العلامات النيكوتينية للتسمم. وبعد ارتباطها بالكولين استيراز مباشرة، فإنه يمكن إزالة معظم الفوسفات العضوية المفعلة من الأنزيم عبر استخدام مركبات "regeneratory" مثل ال pralidoxime (انظر الفصل 8). وهذا قد يعاكس التأثيرات النيكوتينية أيضاً. ولكن إذا ما سمح للارتباط بين الأنزيم والمثبط بالاستمرار فإن ظاهرة aging تحدث (وهي عبارة عن تغير كيميائي) ولا يمكن عندها للأدوية ال regenerative أن تزيل المثبط. ولقد شجرت المعالجة بتسميل أكبر في الفصل 8. ونظراً لسمية الفوسفات العضوية فإنها تستخدم بشكل كبير في الزراعة كمبيدات حشرية ومضادات ديدان. ومن الأمثلة على هذه المركبات نذكر المالاثيون والباراثيون. إن بعض هذه المركبات (مثل malathion, dichlorvos) آمنة نسبياً عند الإنسان وذلك لأنه يتم استقلابها بسرعة إلى مركبات غير فعالة عن طريق الكبديات (الطويون) ولكن يجب عند الحشرات، إن بعض هذه الأدوية هي عبارة عن سلاسل أدوية produgs (مثل مالاثيون، باراثيون) ويجب أن يتم استقلابها إلى المركبات الفعالة (مالا أوكسين من المالاثيون والبارا أوكسين من الباراثيون). وإن أعراض وعلامات التسمم من نفسها المشروعة للأدوية المباشرة، ولكن مع الاستثناءات التالية: التوسع الوعائي هو تأثير متأخر وغير شائع؛ يهدل القلب أضع من تسرع القلب؛ شيع حدوث تيبه CNS بتأثير الجرعات المفرجة من الفوسفات العضوية والفيزوستيغمين ويشتل على الاختلاجات، ثم التيبه القلبي والإغلي، أحياناً. ويمكن تذكر آلية السمية ومساعدة الكلام "DUMBELS" وهي أوائل الكلمات التالية: الإسهال diarrhea، التبول Urination، تقيض الحفظة Miosis، تقيض الشعبات bronchoconstriction، التيبه excitation (العضلات الهيكلية و CNS)، دماغ lacrimation، والغلب Salivation وتفرع Sweating.

قائمة بالأدوية

إن الأدوية التالية هي عناصر مهمة في المجموعة التي ناقشناها في هذا الفصل. ويجب عليك أن تدرس الأنواع الرئيسية للأدوية بالتفصيل؛ وإن مظاهر الأنواع الرئيسية للأدوية يجب دراستها بشكل جيد يكفي لتمييز الأنواع الرئيسية للأدوية عن غيرها والتمييز بين تلك الأنواع فيما بينها.

| أهم الأدوية الأخرى | الأدوية الرئيسية | المجموعة |
|--|------------------|-----------------------|
| Muscarine, carbachol, bethanechol, pilocarpine | Acetylcholine | الأدوية المباشرة |
| Nicotine, carbachol, succinylcholine | Acetylcholine | المقلدات الموسكارينية |
| | Edrophonium | المقلدات النيكوتينية |
| | | الأدوية غير المباشرة |
| Puridostigmine, physostigmine, carbaryl | Neostigmine | الكحول |
| Parathion, DFP, malathion, dichlorvos | Echothiophate | كاربامات |
| | | الفوسفات العضوية |

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو تتممات للعبارة. اختر جواباً فقط أو

تتمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

- يحتاج مريض إلى تنبيه كوليني بسيط بعد الجراحة. إن Bethanechol و Physostigmine بالجرعات الصغيرة تأثيرات مختلفة بشكل كبير على كل مما يأتي:
 (A) إفراز المعدة
 (B) الوصل العصبي العضلي (العضلات الهيكلية)
 (C) الغدد اللعابية
 (D) الغدد العرقية
 (E) مقوية الحالب
- أي مما يلي هي من مميزات الـ parathion
 (A) يتم تنبيذه عبر تحويله إلى Paraoxon
 (B) أقل سمية للإنسان من الـ malathion
 (C) وجوده في البيئة يدوم أطول من DDT
 (D) امتصاصه ضعيف عبر الجلد والرتتين
 (E) إذا ما عولجت سميته باكراً، فإنها يمكن أن تعاكس جزئياً بواسطة pralidoxime.
- تعاني السيدة براون من الوهن العضلي الوخيم منذ عدة سنوات، ولقد جاءت إلى قسم الإعاقات مشكية من الحوادث السريع للضعف في يديها، شفع (رؤية مزدوجة diplopia)، وضعوية في البلع. وهي الآن قد تكون تعاني من تغير في استجاباتها لعلاج الوهن، أي أزمة كولينية أو أزمة الوهن. وإن أفضل دواء للتمييز بين أزمة الوهن (عدم كفاية علاج) والأزمة الكولينينية (معالجة زائدة عن الحد) هو
 (A) Atropine
 (B) Echothiophate
 (C) Edrophonium
 (D) Physostigmine
 (E) Pralidoxime
- تعرض طيار لرش المبيدات إلى تراكيز عالية من مبيد حشري من فئة الفوسفات العضوية. فإذا لم تتم علاج الحالة، فإن سبب الموت من هذه الحالة هو
 (A) لا نظميات قلبية
 (B) قصور قلب احتشائي
 (C) نزف معدي معوي
 (D) فرط توتر شرياني
 (E) قصور تنفسي
- تم للتو تشخيص الوهن العضلي الوخيم عند السيد غرين. وأنت تفكر الآن في علاجات مختلفة لهذا الداء. يمكن لليبريدوستمفين والنويسستمين أن يسببا أي مما سيأتي؟
 (A) توسع القصبات
 (B) شلل العضلة الهدبية

- (C) إسهال
(D) تثبيط غير عكوس للأستيل كولين استيراز
(E) انخفاض إفراز المعدة الحامضي
6. إن كلاً من التثبيط نظير الودي والتسريب البطيء لـ Bethanechol سوف يزيد
(A) سرعة القلب
(B) تؤثر المثانة
(C) كلاً من (A) و (B) صحيح
(D) كلاً من (A) و (B) غير صحيح
7. يسبب الـ echothiophate في العين البشرية
(A) ارتخاء العضلة الهدبية
(B) انخفاض نسبة حدوث الساد
(C) ازدياد الضغط داخل العين
(D) توسع الحدقة
(E) معالجة شلل العضلة الهدبية
8. أي مما سيأتي صحيح من سياق المقارنة ما بين Bethanechol وPilocarpine؟
(A) كلاهما يهدل بواسطة أستيل كولين استيراز
(B) كلاهما يشيطان مستقبلات النيكوتين
(C) يمكن لكليهما أن ينتصا من التفرق
(D) يمكن لكليهما أن يزيدا من الحركة المعوية
(E) لا يسبب أي منهما تسرعاً للقلب
9. إن تأثيرات مقلدات المستقبلات الكولينية واستخداماتها السريرية تشتمل على أي مما سيأتي؟
(A) توسع القصبات (الربو)
(B) شلل العضلة الهدبية، تحسن نزح الخلط المائي (الزرق)
(C) انخفاض الحركة المعوية وما ينجم عنه من الارتخاء المعدي المعوي بعد الجراحة (الجراحة البطنية)
(D) انخفاض النقل العصبي العضلي وتأخير الصبح بعد الحصر العضلي العصبي (التخدير الجراحي)
(E) إن كلاً من (A) و (C) صحيحان
10. إن الدواء المباشر المشابه للكولين والمثعل في الدسم والذي غالباً ما يستخدم في علاج الزرق هو
(A) Acetylcholine
(B) Bethanechol
(C) Physostigmine
(D) Pilocarpine
(E) Neostigmine
11. أي مما سيأتي هو دواء غير مباشر مشابه للكولين من فئة الكاربامات والذي يتمتع بسمية ضعيفة
للتأثيرات في الدهون وفترة تأثيره حوالي 2-4 ساعات؟
(A) Acetylcholine
(B) Bethanechol
(C) Physostigmine
(D) Pilocarpine
(E) Neostigmine
12. أي مما سيأتي هو طليعة دواء Prodrug ذو سمية أقل بشكل كبير عند الثدييات منها عند الحشرات؟
(A) Malathion
(B) Nicotine
(C) Parathion
(D) Physostigmine
(E) Pilocarpine
13. أي مما سيأتي هو مشابه كوليني مباشر يستخدم من أجل تأثيراته المحسنة للمزاج وكمبيد حشري؟
(A) Bethanechol
(B) Neostigmine
(C) Nicotine
(D) Physostigmine
(E) Pilocarpine

توجيهات (السؤال 14): تناقش الأسئلة المتضمنة في هذا القسم من مجموعة من الخيارات مرفقة أبجدياً وتتبع مجموعة من العبارات المرفقة. اختر حرفاً واحداً فقط لكل عبارة مرفقة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. يمكن اختيار الخيار المرقم أبجدياً مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.

Mulathion (B) Bethanechol (A)

7. تترافق مثبطات الكولين استيراز بمديدة التأثير مع ازدياد في حالات الساد عند المرضى الذين يتناولون مثل هذه الأدوية لمدة طويلة من أجل علاج الزرق. الجواب هو (E).
8. إن كلاً من البينانيكول والبيلوكاربين قد يزيد من حركة السبيل المعدي المعوي. الجواب هو (D).
9. إن المشابهات الكولينية تسبب تشنج الجسم الهديي CY clospasm فهو عكس شلل المطابقة (شلل الجسم الهديي Cycloplegia). وفي الزرق مفتوح الزاوية فإن ذلك يؤدي إلى ازدياد خروج الخلط المائي وانخفاض الضغط داخل العين. الجواب هو (B).
10. إن البيلوكاربين هو الدواء المشابه للكولين المباشر الوحيد في القائمة الذي يتمتع بقابلية الانحلال في الدم وكثير الاستخدام في علاج الزرق. كما أن الـ physostigmine منحل بالدم أيضاً ويستخدم في الزرق إلا أنه دواء غير مباشر. الجواب (D).
11. إن النيوستغمين هو النمط الرئيسي للمشابهات الكولينية غير المباشرة؛ وهو مادة رباعية (مشحونة) ذات قابلية ضعيفة للانحلال في الدم؛ وإن مدة تأثيره حوالي 2-4 ساعات. الجواب هو (E).
12. إن المالاثيون والباراثيون هما مبيدان حشريان على شكل طليعتي دواء، إلا أن سمية المالاثيون أقل تشكل بكثير من الباراثيون عند الثدييات. الجواب هو (A).
13. إن النيكوتين هو قلويد مشابه للكولين مباشر التأثير يتمتع بالخواص التي ذكرت في السؤال. والجواب هو (C).
14. إن البيثانيكول هو استر حمضي الكاربايميك لمركب β - methylcholine. وألفته للمستقبلات الموسكارينية أكبر بكثير من ألفته للمستقبلات النيكوتينية. الجواب هو (A).
15. إن السموم الكيميائية الأكثر احتمالاً في حالة المزارع هي المبيدات الحشرية. وإن أشيع مكونات للمبيدات الحشرية المتوفرة حالياً والتي تسبب تسمماً حاداً هي مثبطات الكولين استيراز والنيكوتين ذو بدء بطيء. إن علامات فرط التحسس الموسكاريني عند هذا المريض (الانزعاج البطني والإسهال) قد تطورت على مدى أسبوع مما يشير إلى أن دواءً مديد التأثير كان يتراكم تدريجياً حتى وصل إلى مستوى سمي. إن تضيق الحدقة والتعرق هما علامتان شائعتان لتثبيط الكولين استيراز. ونادراً ما يكون للتسمم بالنيكوتين وهو عادة يشتمل على تعجيل ودي ونظير ودي أيضاً. ويمكن تأكيد التشخيص عبر قياس مستوى الكولين استيراز في دم المريض وعن طريق العثور على مبيد حشري يعوي على مركبات الكاربايمات أو الفوسفات العضوية ضمن محتويات حديقة المريض.
16. يجب التحرك فوراً للمحافظة على العلامات الحيوية للمريض وللتأكد من أن التعرض للمادة السامة قد توقف. ونظراً لأن المريض غير واع، فإن تحريض الإقياء هو مضاد استطباب كما أن غسيل المعدة يجب ألا يجري ما لم يوضع أنبوب رغامي ذو بالون، ونظراً لأن أعراض المريض حصلت خلال فترة أسبوع، فإنه من غير المرجح أن تكون المحتويات المعدة أي علاقة ذات أهمية بحالة التسمم لديه الآن. وعلى اعتبار أنه يمكن للفوسفات العضوية أن تمتص عبر الجلد، فإنه يجب إزالة الثياب وتطظيف الجلد (مع الانتباه لعدم تلوث الطاقم الطبي المعالج). وبعد وضع أنبوب رغامي فإنه يمكن استخدام الدعم التنفسي الميكانيكي (المنقسة) كلما دعت الحاجة للمحافظة على غازات الدم طبيعية، كما يمكن إجراء غسيل معدة في حال وجود أي شكل إن المريض كان قد ابتلع المادة السامة. ويجب تأمين خط وريدي لإعطاء الأدوية والسوائل للمحافظة على إمالة جيدة للمريض.
17. تشتمل الأدوية التي يجب التفكير بها عند هذا المريض على الأتروپين من أجل السيطرة على التأثيرات الموسكارينية؛ براءيدوكسيم من أجل تجديد الكولين استيراز، وخاصة عند الوصل العصبي العضلي؛ والمنبهات القلبية الوعائية فقط في حال دعت الحاجة للمحافظة على تروية دموية طبيعية للنسج. وإن الأتروپين هو الدواء الأكثر أهمية ويجب أن يستخدم حالما يتم وضع التشخيص. ويمكن للبراليدوكسيم أن يكون ذو فائدة عظيمة إلا أنه ليس فعالاً دائماً، وقد تكون التهوية الميكانيكية ضرورية حتى ولو كان الدواء فعالاً جزئياً. (إما المنبهات القلبية الوعائية فنادر ما تدعو الحاجة لاستخدامها).

جواب المهارة الحفظية: استقلاب الدواء

(انظر الفصل 4)

تم معالجة الأمستيل كولين الاستيرية: أمستيل كولين وميثاكولين بواسطة الكولين استيراز. وإن تفاعلات استقلاب الدواء بطريق الهدرلة تعتبر من تفاعلات الطور 1.

حاصرات المستقبل الكوليني ومجددات الكولين استيراز

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح تأثيرات الأتروبيين على الأجهزة الرئيسة في الجسم (CNS، العين، القلب، الأوعية، العضلات، الأمعاء، المسبل البولي التناسلي، الغدد خارجية الإفراز، العضلات الهيكلية).
- معرفة أعراض وعلامات وعلاج التسمم بالأتروبيين.
- معرفة الاستطبابات السريرية ومضادات الاستطباب لاستخدام الحاصرات الموسكارينية.
- شرح تأثيرات الحاصرات المقدية النيكوتينية.
- تدوين دواء مضاد للموسكارين يستعمل في كل من الحالات التالية: إحداث توسع في الحدقة وشلل الجسم الهدي، علاج داء باركنسون والقرحة الهضمية والريو.

احفظ التعاريف التالية

| الجدول 8-1: تعاريف | |
|---|--|
| المصطلح | التعريف |
| مضاد كولين | دواء يحصر المستقبلات الموسكارينية أو النيكوتينية. |
| حمى الأتروبيين | فرط حرارة الجسم ناجمة عن الأدوية المضادة للموسكارين؛ وهي تتجم بصورة رئيسية عن تثبيط عملية التعرق |
| تبهخ الأتروبيين Atropine flush | توسع شديد في أوعية جلد الذراعين والجذع العلوي والرأس ناجم عن الأدوية المضادة للموسكارين، أما الآلية فغير معروفة |
| مجدد الكولين استيراز | حاصر كيميائي يرتبط مع الفوسفور الموجود في مركبات الفوسفات العضوية ويؤرخ الاستيل كولين استيراز عن مكانه. |
| شلل الجسم الهدي Cycloplegia | شلل المطابقة |
| الحصار النزاع للاستطباب | شلل رخو للعضلات الهيكلية ينجم عن نزاع الاستطباب المستمر للوحة الحركة الانتهازية العصبية |
| تعمير الفوسفات العضوية Organophosphate aging | تغير كيميائي يصيب جزئي مركب الفوسفات العضوية يحدث بعد 15 دقيقة إلى عدة ساعات من ارتباط الفوسفات العضوية إلى الكولين استيراز، وإن ظاهرة التعمير تجعل معقد أنزيم، مثبت أقل استجابة للفعول التجديد الذي يمارسه البراليدوكسيم. |
| حال نظير الودي | دواء يحصر المستقبلات الموسكارينية للنسج الذاتية المستهدفة ويقلل من تأثيرات تبهخ الأعصاب نظيرة الودية. |
| الاصطفائية الحركية الدوائية pharmacokinetic selectivity | انتقائية فعل الدواء المتأتبة بعد الحقن الموضعي له أو توزيعه بشكل خاص، وليس بواسطة اصطفائية المستقبل |

المفاهيم

تصنف حاصرات المستقبلات الكولينية إلى صنف اعتماداً على طيف تأثيرها (أي فيما إذا كانت تحصر المستقبلات الموسكارينية أو النيكوتينية؛ شكل 8-1). إن هذه الأدوية هي عبارة عن حاصرات دوأية. وهناك صف خاص وهو مجددات الكولين استيراز، أدويتها ليست حاصرات للمستقبل بل حاصرات كيميائية لنشاطات الكولين استيراز من فئة الفوسفات العضوية.

الأدوية المضادة للكولين



الشكل 1-8: مجموعات الأدوية المضادة للكولين ومعداتها في هذا الفصل. (لا تعتبر مضادات الكولين استيراز جزءاً من مجموعة الأدوية المضادة للكولين).

الحاصرات الموسكارينية

A. التصنيف والحرائل الفارماكولوجية:

1. تصنيف الحاصرات الموسكارينية: يمكن تصنيف الحاصرات الموسكارينية تبعاً لاصطناعيتها لمستقبلات M_1 أو نقص لاصطناعيتها. وعلى الرغم أن تقسيم المستقبلات الموسكارينية إلى مجموعات موثقة جيداً (الفصلين 6 و 7)، إلا أن قليلاً فقط من الحاصرات الاصطناعية للمستقبلات قد وصلت إلى التجارب السريرية في USA (مثلاً *pirenzepine*, *telenzepine*). وإن كل الأدوية المستخدمة في الممارسة العامة في USA هي غير اصطناعية. ويمكن تقسيم هذه الحاصرات أكثر اعتماداً على العضو المستهدف بشكل رئيسي (CNS، العين، القصب، السبيل المعدي المعوي أو البولي التناسلي). وإن الأدوية المستخدمة للتأثير على CNS أو العين يجب أن يكون قابلاً للانحلال في الدم إلى درجة تكفيها لعبور الحواجز الدموية. وإن العامل الأهم في تحديد هذه الخاصية هو وجود أو غياب مجموعة أمين مشحونة دائماً (رباعية) في هذا الدواء، وهذا يعود إلى أن الجزيئات المشحونة هي أكثر قطبية وبالتالي ذات إمكانية أقل لاختراق الحواجز الدموية مثل الحاجز الدماغي الدموي أو قرنية العين.
2. الحرائل الفارماكولوجية: إن الأتروپين هو النوع الأساسي للحاصرات الموسكارينية غير الاصطناعية. يوجد هذا القلويد في نبتة *Atropa belladonna* والعديد من النباتات الأخرى، ونظراً لأن الأتروپين أمين *amine* ثلاثي، فإنه قابل نسبياً للانحلال في الدم ويعبر بسهولة الحواجز الغشائية. ويتوزع الدواء بشكل جيد في CNS والأعضاء الأخرى ويتم التخلص منه بشكل جزئي عبر استقلابه في الكبد وجزئياً عبر إطراره عن طريق الكلية. ويبلغ نصف عمر التخلص من الدواء حوالي 2 ساعة، وفترة تأثيره بعد إعطائه بالجرعات العادية هي 4-8 ساعات ما عدا في العين، حيث يدوم تأثيره إلى 72 ساعة أو أكثر.

مهارة حفظية: تشدد الدواء (انظر الفصل 1)

إن PK_{50} للأتروپين هي 9.7. ما هو نسبة الجزء القابل للانحلال في الدم من الدواء عندما يكون في بول تبلغ قيمة pH له 7.7؟ الجواب في آخر الفصل.

3. الحرائل الفارماكولوجية للحاصرات الموسكارينية الأخرى: في طب العيون، فإن الفعالية الموضوعية (القدرة على الدخول إلى العين بعد إعطاء الدواء في الملتحمة) ومدى التأثير هما عاملان هامين في تحديد مدى فائدة العديد من الأدوية المضادة للموسكارين (انظر الاستعمالات السريرية). كما أن القدرة على عبور الحواجز الدموية هامة أيضاً للأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون. وعلى النقيض من ذلك، فإن الأدوية المستخدمة طلباً لفعاليتها المضادة للإفراز أو المضادة للتشنج في الأمعاء والقصب غالباً ما يتم اختيارها لأن تأثيراتها على CNS تكون في حدتها الأدنى، ويمكن أن تضم هذه الأدوية مجموعات أمين رباعية وذلك للحد من اختراقها للحاجز الدماغي الدموي.

B. آلية التأثير: تعمل الحاصرات الموسكارينية كحاصرات دوأية تنافس (أي يمكن التغلب عليها)؛ ويمكن التغلب على تأثيراتها الحاصرة عبر زيادة تراكيز المقلدات الموسكارينية.

C. التأثيرات: إن التأثيرات المحيطة للحاصرات الموسكارينية هي في الغالب تأثيرات مشتقة من حصر المستقبلات الكولينجي (جدول 8-2). وهذه التأثيرات تشتمل على التأثيرات العينية، المعوية، البولية التناسلية والإفرازية. أما التأثيرات على CNS فلا يمكن التنبؤ بها بمثل موثوقية بقية التأثيرات. وإن التأثيرات على CNS المشاهدة بالتراكيز العلاجية تشتمل على الترنين، انخفاض دوار الحركة *Motion sickness*، وإنقاص بعض علامات داء باركنسون. أما التأثيرات القلبية الوعائية بالجرعات العلاجية فتشتمل بدايةً على تباطؤ

جداول 2-8: تأثيرات الأدوية الحاصرة الموسكارينية.

| العضو | التأثير | الآلية |
|-------------------------|--|---|
| الجملة العصبية المركزية | التركين، تأثير مضاد لدوار الحركة، تأثير مضاد لداء باركنسون، نساوه amnesia، هذيان delirium | حصر المستقبلات الموسكارينية، وتحت أنواع أخرى غير معروفة |
| العين | شلل العضلة الهدبية، توسع الحدقة | حصر مستقبلات M_3 |
| القضيبات | توسع القضيبات، خاصة إذا ما كانت متشنجة | حصر مستقبلات M_3 |
| المسبل المعدي | ارتخاء، تباطؤ الحركات الحوية | حصر مستقبلات M_1, M_3 |
| المسبل البولي | ارتخاء جدار المثانة، احتباس بولي | حصر مستقبلات M_3 |
| القلب | بطء قلب في البداية، خاصة بالجرعات المنخفضة؛ ثم تسرع قلب | تسرع القلب بسبب حصر مستقبلات M_2 في القلب |
| الأوعية الدموية | حصر توسع الأوعية بتوسط بالمستقبلات الموسكارينية؛ وهو لا يتظاهر ما لم يوجد دواء موسكاريني الفمل | حصر مستقبلات M_3 في بطانة الأوعية الدموية |
| الغدد | انخفاض واضح في الإلغاب، انخفاض متوسط في الدماغ والتعرق؛ انخفاض أقل في إفراز المعدة | حصر مستقبلات M_1 و M_3 |
| العضلات الهيكلية | لا يوجد | |

في سرعة القلب بسبب التأثيرات المبهمة المركزية أو (وهو الأرجح) قبل مشبكة متبوعة بتسرع في القلب وانخفاض في زمن النقل الأذيني البطيني ناجم عن الأحصار المبهمي المحيطي.

D. الاستعمالات السريرية: إن للحاصرات الموسكارينية العديد من التطبيقات العلاجية المفيدة في الجهاز العصبي المركزي، العين، القضيبات، الأمعاء، والمثانة، وإن هذه الاستعمالات ملخصة في الجدول 3-8.

1. CNS: إن السكوبولامين Scopolamine هو المعالجة التقليدية لدوار الحركة Motion sickness؛ وهذا الدواء هو أحد أكثر الأدوية المتوفرة فعالية لهذه الحالة. ويتوفر هذا الدواء على شكل لصاقه جلدية. وإن البنزوتروپين، اليبيريدين، والترهيكسيفينيديل هي الأدوية المضادة للموسكارين المستخدمة لعلاج داء باركنسون، على الرغم من أنها ليست بفعالية الليفودوبا (انظر الفصل 28)، وإن هذه الأدوية يمكن أن تستعمل كأدوية مساعدة إضافية أو عندما يصبح المريض غير مستجيب للليفودوبا. ويستخدم البنزوتروپين أحياناً بشكل جهاز في لعلاج عسرة المقوية dystonia الناجمة عن الأدوية المضادة للدماغ.
2. العين: تستخدم مضادات الموسكارين لتوسيع الحدقة وشلل المطابقة. وهذه الأدوية تشتمل على (مرتباً تنازلياً حسب مدة التأثير): الأتروپين (>72 ساعة)، homatropine (24 ساعة)، cyclopentolate (2-12 ساعة)، tropicamide (0.5-4 ساعات)، وإن جميع هذه الأدوية تمتص جيداً من جيب المتحممة إلى العين.

جداول 3-8: بعض التطبيقات السريرية للأدوية المضادة للموسكارين.

| الجهاز | الأدوية ¹ | التطبيق |
|-------------------------|--|---|
| الجملة العصبية المركزية | Benzotropine, trihexyphenidyl, biperiden | علاج مظاهر داء باركنسون |
| العين | Atropine, homatropine, cyclopentolate, tropicamide | الوقاية من أو إنقاص دوار الحركة لإحداث توسع في الحدقة وشلل الجسم الهدبي |
| القضيبات | Ipratropium | لإحداث توسع قضيبات في الربو وCOPD ² |
| المسبل المعدي المعوي | Glycopyrrolate, dicyclomine, methscopolamine | لإنقاص شدة الحركية العابرة |
| المسبل البولي التاملي | Oxybutynin, glycopyrrolate, dicyclomine, tolterodine | علاج التهاب المثانة الحار، تشنج المثانة ما بعد الجراحة، أو سلس البول |

إن بعضاً من الأدوية العديدة قد تم إدراجها فقط.

COPD: الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

3. القصبات: لقد استخدم الأتروپين بالطريق الجهازى طويلاً من أجل إنقاص مفرزات الطرق الهوائية أثناء الجراحة. أما الـ Ipratropium فهو مضاد موسكاريني رباعي يستخدم انشاقياً لإنقاص التقبض القصبي عند مرضى الربو وCOPD. وعلى الرغم أن الأيبيراتروپيوم ليس بفعالية مقلدات بيتا إلا أنه أقل إحداثاً لآثاره الجانبية عند المرضى الحساسين. وإن لهذا الدواء القليل جداً من التأثيرات المضادة للموسكارين خارج الرئتين وذلك لسوء امتصاصه ولسرعة استقلابه.
4. الأمعاء: لقد استخدم الأتروپين وmethscopolamine وpropantheline في داء القرحة الهضمية وذلك لإنقاص إفراز الحمض، إلا أن هذه الأدوية ليست بفعالية حاصرات H2- مثل Cimetidine كما أن تأثيراتها الجانبية أكثر حدوثاً وأكثر شدة. إن الـ pirenzepine هو حاصر موسكاريني النقي لمستقبلات M1 الذي قد يكون ذو فائدة أكبر في معالجة القرحة الهضمية. كما يمكن استخدام الحاصرات الموسكارينية أيضاً لإنقاص الغص وفرط الحركة المرافقة للإسهال العابر، إلا أن الأفيونات Opioids مثل diphenoxylate (فصل 31) هي أكثر فعالية.
5. المثانة: يمكن استخدام Glycopyrrrolate, oxybutynin, methscopolamine, tolterodine أو الأدوية المشابهة لإنقاص الإلحاح البولي في حالة التهاب المثانة الخفيف وإنقاص تشنج المثانة بعد الجراحة البولية. كما يستخدم Tolterodine لعلاج السلس الجهدي. وإن الفليكوبيرولات والميتسكوبولامين هي جزيئات رباعية يمكن أن تكون تأثيراتها على CNS أقل.
- E. السمية: هناك عبارة تقليدية تستخدم لتذكر علامات التسمم بالأتروپين هي "جاف كالعظمة، احمر كالشوندر، مجنون كالأرنب البري". إن هذا الوصف يعكس كلاً من التأثير المضادة للموسكارين المتوقعة وبعض التأثيرات غير متوقعة.
 1. التأثيرات السمية المتوقعة: تؤدي التأثيرات المضادة للموسكارين إلى العديد من التأثيرات الهامة والتي قد تطوي أيضاً على بعض الخطورة. وإن حصر التعرق بواسطة الغدد العرقية المنظمة للحرارة قد يسبب فرطاً في حرارة الجسم أو "حمى الأتروپين". وهذا هو خطر تأثير مضادات الموسكارين وهو قد يكون مميتاً عند الرضع. ويوصف التسمم بالأتروپين على أنه الشعور بالجفاف كما العظمة وذلك بسبب تناقص أو توقف التعرق، والإلحاح، والدماغ. أما عند المسنين، فهناك تأثيرات سمية إضافية تشمل العين (يمكن حدوث زرق حاد مغلق الزاوية) والمثانة (احتباس البول، خاصة عند الرجال المسنين يفرط تسج البروستات). أما الإمساك وتشوش الرؤية فهما تأثيران جانبيان شائعان في كل الفئات العمرية.
 2. التأثيرات السمية الأخرى:
 - a. التأثيرات على CNS: تشمل التأثيرات السمية على CNS: التريكن، النساء، والهذيان أو الإهلاسات (مجنون كالأرنب البحري)؛ كما يمكن حدوث الاختلاجات، وربما تساهم في هذه التأثيرات المستقبلات الموسكارينية المركزية.
 - b. التأثيرات القلبية الوعائية: يمكن أن يحدث حصار للقلب داخل بطيني بالجرعات السمية؛ وإن هذا التأثير ربما لا يتم بواسطة غير حصر المستقبلات الموسكارينية كما يصعب علاجه. ونعني هذا المجال من الجرعة أيضاً يحدث توسع الأوعية الجلدية للزراعين، الرأس، العنق، الرأس والجذع؛ وإن التبع الأتروپيني الناتج عن ذلك (احمر كالشوندر) قد يكون مشخفاً للجرعة المفرطة لهذه الأدوية.
 - F. مضادات الاستطباب: يجب استخدام الأدوية المضادة للموسكارين بحذر عند الرضع وذلك تقادياً لخطر فرط الحرارة. كما أن استخدامها مضاد استطباب نسبي عند مرضى الزرق وخاصة ذو النمط مغلق الزاوية، وعند مرضى فرط تسج البروستات.

الحاصرات النيكوتينية

- A. التصنيف: تقسم حاصرات المستقبلات النيكوتينية إلى حاصرات عقدية وحاصرات عصبية عضلية.
- B. الأدوية الحاصرة للعقد: إن حاصرات المستقبلات النيكوتينية العقدية تعمل كحاصرات دائمة تنافسية، على الرغم من وجود ما يدل على إنها يمكن أيضاً أن تحصر مسام الأقتية النيكوتينية. ولقد كانت هذه الأدوية من أول الأدوية الناجحة في علاج فرط التوتر الشرياني. ولقد استخدمت بكثرة لهذا الغرض كل من الأدوية التالية: فيكسامينونيوم (C6)، وهو نمط رئيسي، ميكاميلامين، وعدة حاصرات عقدية أخرى. ولكن للأسف، فإن التأثيرات الجانبية لحصر العقد في داء فرط التوتر الشرياني شديدة جداً (لأن كلا الجهازين النودي ونظير الودي يتم حصرهما) بحيث أن المرضى كانوا غير قادرين على تحمل هذه الأدوية لمدة طويلة (جدول 4-8). وكان التريميميتان آخر حاصر عقدي أدخل للاستخدام في الممارسة السريرية، إلا أنه لم يعد يستخدم أيضاً. وهو دواء سيء الانحلال في الدم، وغير فعال إذا ما أخذ عن طريق الفم، وله نصف عمر قصير. ولقد استخدم وريدياً لعلاج فرط التوتر الشرياني الشديد المتسارع (فرط التوتر الشرياني الحثيث) ولإحداث هبوط في الضغط الشرياني تحت السيطرة.

جدول 4-8: تأثيرات الأدوية الحاصرة للعقد.

| العضو | التأثيرات |
|-------------------------|---|
| الجملة العصبية المركزية | يمكن أن تشمل التأثيرات المضادة للنيكوتين على إنقاص التوق Craving للنيكوتين والتخفيف من متلازمة Tourette's (ميكاميلامين فقط) |
| العين | توسع الحدقة وشلل الجسم الهدبي بدرجة متوسطة |
| العضلات | تأثير ضئيل؛ وربما يحدث لدى مرضى الرزق بعض التوسع القصبي |
| السييل المعدي المعوي | انخفاض كبير في الحركة؛ وقد يكون الإمساك شديداً |
| السييل البولي التناسلي | تناقص قلووية المثانة؛ ضعف في الانتصاب والقذف |
| القلب | تسارع طفيف في القلب عند الشباب؛ تناقص في قوة التقلص والتناج القلبي |
| الأوعية الدموية | نقص مقوية الشريانات، نقص شديد في مقوية الأوردة؛ يتناقص الضغط الدموي وقد يكون هبوط الضغط الانقباضي شديداً |
| الغدد | تناقص في الإفراز والدمع والتعرق وإفراز المعدة |
| العضلات الهيكلية | لا يوجد أي تأثيرات هامة |

ولقد تركز الاهتمام مؤخراً على المستقبلات النيكوتينية على الـ CNS وعلاقتها بالإدمان على النيكوتين ومتلازمة Tourette's syndrome. وتحدد تبين أن النيكوتين (على شكل لصاقات نيكوتين) وmecamylamine (وهو حاصر عقدي يدخل CNS) بعض الفوائد في هذين المجالين.

ونظراً لأن حاصرات العقد تتدخل بالسيطرة على المقوية الوريدية، فإنها تسبب تجمعاً هاماً للدم الوريدي؛ وبالتالي فإن هبوط الضغط الانتصابي هو تظاهره رئيسية لهذا التأثير. إما التأثيرات السمية الأخرى لحاصرات العقد فهي جفاف الفم، تموش الرؤية، الإمساك، وسوء الوظيفة الجنسية الشديدة (انظر الجدول 4-8).

C. الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي: إن الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي هي أدوية هامة في إحداث ارتخاء تام للعضلات الهيكلية في الجراحة؛ يتم إدخال الكثير من الأدوية الجديدة إلى هذا التطبيق. وسوف نشرح هذه الأدوية بتفصيل أكبر في الفصل 27.

1. المجموعة غير نازعة للاستقطاب: يمثل هذه المجموعة التوبوكورارين tubocurarine. وهو يسبب حصاراً تنافسياً عند المستقبل النيكوتيني للوحة المحركة الانتهازية، مسبباً شللاً رخواً يدوم لمدة 30-60 دقيقة (وأكثر من ذلك فيما لو أعطيت جرعات أكبر). وإن البانتيكورونيوم والأتاكوريوم، والتشيكرونيوم وأدوية أخرى أحدث هي حاصرات غير نازعة للاستقطاب ذات عمر أقصر. أما الغالامين فهو دواء قديم غير نازع للاستقطاب ولم يعد يستخدم في USA.

2. المجموعة النازعة للاستقطاب: على الرغم من أن هذه الأدوية هي مقلدات للنيكوتين وليست حاصرات له، إلا أنها تسبب شللاً رخواً (انظر الفصل 27). إن السوكسينيل كولين هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يستخدم في USA وهو يسبب حدوث تحزيمات خلال عملية إحداث الشلل؛ وقد يشتكي المرضى من حدوث ألم عضلي بعد استخدامه. ويتم هدلة الدواء بواسطة كولين استيراز الكاذب (كولين استيراز البلاسمي)، ويبلغ نصف عمره بضع دقائق عند المرضى الذين يكون لديهم كولين استيراز البلاسمي سويًا. إلا أن واحداً تقريباً من كل 2500 شخص يكون لديهم شكل شاذ من الكولين استيراز لا يستطيع استقلاب السوكسينيل كولين بشكل فعال. وهنا تزداد مدة تأثير الدواء بشكل واضح عند هؤلاء المرضى.

3. السمية: سنشرح سمية حاصرات الوصل العصبي العضلي في الفصل 27.

معدّدات الكولين استيراز

إن معدّدات الكولين استيراز هي ليست حاصرات للمستقبل إنما تنتمي لمجموعة الحاصرات الكيميائية. تحتوي هذه الجزيئات على مجموعة الأوكسيم Oxime، والتي تتميز بآلفة عالية جداً لذرة الفوسفور في المبيدات الحشرية من فئة الفوسففات العضوية. ونظراً لأن آلفة مجموعة الأوكسيم للفوسفور تتجاوز آلفة الموقع الفعال للأنزيم، فإن لهذه الأدوية القدرة على الارتباط بالمثبط وإزاحة الأنزيم (فيما لو لم تكن قد حدثت ظاهرة التعمير بعد). وبذلك يكون قد تجدد الشكل الفعال من الأنزيم. وإن Pralidoxime هو الأوكسيم المتوفر حالياً في USA وهو غالباً ما يستخدم لعلاج المرضى المعترضين للمبيدات الحشرية مثل الباراثيون.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة تم ناقشها في هذا الفصل. الأدوية الرئيسية يجب تعلمها بالتفصيل، الاختلافات الرئيسية فيما بينها يجب تمييزها وكذلك ميزاتها الرئيسية. ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة لأي مجموعة نوعية تنتمي.

| المجموعة | الأدوية الرئيسية | أدوية رئيسية أخرى | أدوية أخرى هامة |
|---|------------------|---|--|
| الحاصر الموسكاريني اللا انتقائية | أتروپين | سكوبولامين، غليكوبيرولات، ابراتروپيوم، سيكلونولات، بنزوتروپين | هوماتروپين، ميثسكوبولامين، ترونيكاميد، أوكسي بيوتين، تولتروپين |
| انتقائية M ₁ -الخاصرات النيكوتينية | بيرينزوين | | تيلينزوين |
| حاضرات العقد | هيكساميثونيوم | تراي ميثافان، ميكاميلامين | |
| الحاضرات العصبية العضلية | توبوكورارين | | بانكرونيوم، أتراكوزيوم |
| محدثات الكولين استيراز | براليدوكسيم | | |

أسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مشتمات للعبارة. اختر حرف واحد كجواب أو متمع حيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-2: أحضر طفل عمره 3 سنوات إلى قسم الإسعاف. وتم الاشتباه بتناول جرعة مفرطة من دواء مضاد للموسكارين.

1. يمكن للجرعة المفرطة من الأتروپين أن تسبب أي مما يلي؟
 - (A) مغص ناجم عن تقلص العضلات المساء للسبليل المعدي المعوي
 - (B) ازدياد سرعة القلب
 - (C) ازدياد إفراز المعدة
 - (D) تضيق الحدقة
 - (E) تعدد البيلات
2. إن أكثر التأثيرات خطورة لقلويدات البيلادونا belladonna عند طفل صغير جداً هو
 - (A) التجفاف
 - (B) الأهلأس
 - (C) فرط التوتر الشرياني
 - (D) فرط الحرارة
 - (E) حصار قلب داخل بطني
3. أي من الثائيات التالية صحيح؟
 - (A) الأتروپين: سيئ الامتصاص بعد إعطائه عن طريق الفم
 - (B) بنزوتروپين: أمين رباعي، سيئ الوصول إلى CNS
 - (C) ساكلونيتولات: يمتص بشكل جيد من جيب المتحممة ومن ثم إلى العين
 - (D) ابراتروپيوم: جيد الامتصاص، نصف عمر التخلص منه طويل
 - (E) سكوبولامين: فترة تأثيره قصيرة عند استخدامه كدواء مضاد لدوار الحركة.
4. أي مما يأتي يمكن حصره بالأتروپين؟
 - (A) انخفاض ضغط الدم الناجم عن الهيكساميثونيوم
 - (B) ازدياد ضغط الدم الناجم عن النيكوتين
 - (C) ازدياد قوة العضلات الهيكلية الناجم عن النيوستممين
 - (D) تسرع القلب الناجم عن التمرين
 - (E) تسرع القلب الناجم عن تسريب الأسثيل كولين
5. أي مما سيأتي هو الوصف الأفضل لآلية عمل السكوبولامين؟
 - (A) حاصر غير عكوس للمستقبلات النيكوتينية
 - (B) حاصر غير عكوس للمستقبلات الموسكارينية
 - (C) حاصر فيزيولوجي للمستقبلات الموسكارينية
 - (D) حاصر غير عكوس للمستقبلات الموسكارينية
 - (E) حاصر غير عكوس للمستقبلات النيكوتينية

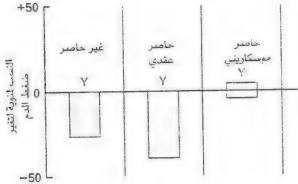
الأمثلة 6-7: تجري دراسة دوائين تركيبين جديدين من (X و Y) وذلك لمعرفة تأثيراتهما القلبية الوعائية. ولقد تم إعطاء الدوائين إلى ثلاثة حيوانات مخدرة في الوقت الذي يجري فيه تسجيل الضغط الدموي. لم يتلق الحيوان الأول أي معالجة مسبقة (الشاهد) فيما تلقى الثاني جرعة فعالة من حاصر عقدي طويل الأمد، والثالث تلقى جرعة فعالة من حاصر موسكاريني طويل الأمد.

6. سبب الدواء X ارتفاعاً في الضغط الدموي الوسطي قدره 50 ملم ز عند الحيوان الشاهد، في حين لم يتغير ضغط الدم في الحيوان الذي حصرت عقدة، فيما سجل ارتفاع قدرة 75 ملم ز في الضغط الوسطي عن الحيوان الذي أعطي الأتروبين. لذا فالدواء X من المحتمل أن يكون مشابهاً لـ

- (A) الأسيتل كولين (B) الأتروبين
(C) الأبتنفرين (D) هيكساميثونيوم
(E) النيكوتين

7. إن حمضية التغيرات الناجمة عن الدواء Y مبينة في الشكل. الدواء Y ربما يشابه

- (A) الأسيتل كولين (B) الأيدروفيونيوم
(C) هيكساميثونيوم (D) نيكوتين
(E) براليدوكسيم



8. يجري علاج رجل عمره 30 سنة بعدة أدوية ذاتية لمدة 4 أسابيع. ولقد أحضر الآن إلى قسم الإسعاف لأنه يبدي علامات سمية دوائية. أي من العلامات التالية سيميز لنا بين الجرعة المفرطة من حاصر عقدي وحاصر موسكاريني؟

- (A) توسع الحدقة (B) تسرع القلب
(C) هبوط الضغط الانقباضي (D) رؤية مشوشة
(E) جفاف الفم، الإمساك

9. جميع الأدوية التالية يمكن أن تسبب شلل الجسم الهديبي (شلل المطابقة) عند استخدامها موضعياً على العين ما عدا

- (A) الأتروبين (B) سيكلوبنتولات
(C) فيزوسنتمين (D) سكوبولامين
(E) تروبикаميد

10. تمت استشارتك في علاج مريض عمره 80 سنة، ويتم التشكير بإعطاء مضاد موسكاريني. إن معالجة المسنين بالأتروبين يمكن أن تكون خطيرة بسبب أن

- (A) الأتروبين يمكن أن يرفع الضغط داخل العين عند مرضى الزرق
(B) كثيراً ما يسبب الأتروبين لا نظميات بطيئة
(C) غالباً ما يحدث احتباس بولي بسبب الأتروبين عند النساء

(D) إن المسنين معرضون بشكل خاص لحدوث فرط حرارة خطير لدى إعطائهم الأتروبين

(E) غالباً ما يسبب الأتروبين توسعاً وعائياً وهبوطاً في الضغط بشكل مفرط عند المسنين

11. عند دراسة علاقة الجرعة مع الاستجابة بالنسبة للأتروبين عند الشباب، فإننا سلاحظ التأثيرات التالية

- (A) ببطء القلب

- (B) تسرع القلب
(C) تنبيه الجهاز العصبي المركزي، مثلاً حدوث أملاسات
(D) تثبيط الجهاز العصبي المركزي، مثلاً حدوث توكين
(E) كل ما سبق
12. إن الاستطابات العلاجية المقبولة لاستخدام الأدوية المضادة للموسكارين تشمل كل ما يلي عدا
(A) فرط التوتر الشرياني
(B) دوار الحركة
(C) داء باركنسون
(D) تشنج المثانة المثالي للجراحة
(E) إسهال المسافرين
13. أي مما سيأتي هو تأثير متوقع لجرعة علاجية من دواء مضاد للموسكارين؟
(A) انخفاض cAMP في العضلة القلبية
(B) ازدياد IP3 في العضلات الملساء الموية
(C) ازدياد دخول الصوديوم إلى الصفيحة الانتهاية للعضلات الهيكلية
(D) انخفاض DAG في نسيج الغدد اللعابية
(E) ازدياد خروج البوتاسيوم من العضلات الملساء

توجيهات (الأسئلة 14-15): تخبري كل مجموعة من الأسئلة في هذا القسم، ضمن مجموعة من الخيارات مرتبة أبجدياً

متبوعة بعبارة مرقمة، اختر خياراً واحداً من الخيارات المرقمة أبجدياً بحيث يتناسب أفضل ما يمكن مع العبارات المرقمة، يمكن للخيارات المرقمة أبجدياً أن يتم اختيارها مرة واحدة أو أكثر أو أن لا تختار مطلقاً.

- Atropine (A)
Benztropine (B)
Bethanechol (C)
Botulinum (D)
Cyclopentolate (E)
Neostigmine (F)
Pralidoxime (G)
Scopolamine (H)
Trimethaphan (I)
Tubocurarine (J)

14. يسبب هذا الدواء توسعاً وعائياً يمكن حصره بالأثروبين
15. لهذا الدواء ألفة شديدة جداً لذرع الفوسفور في الباراثيون وهو غالباً ما يستخدم لعلاج التسمم بالمبيدات الحشرية.

توجيهات (الأسئلة 16-18): هذه القصص السريرية متبوعة بأسئلة، قم بكتابة إجابات مختصرة (2-3 جمل) ومن ثم قارنها مع الإجابات المعطاة.

أحضر ولد عمره 15 سنة إلى قسم الإسعاف من قبل الشرطة لأنه "كان يحمر الوجه ويتصرف بغرابة". ولقد وجد الولد عازياً، كلامه غير مترابط، ويتسكع بلا وجهة محددة، بالفحص الفيزيائي وجد أن ضغط الدم 100/170 ملم ز. والنبض 144 د. وكان مسبوياً. الجلد متبقي، جاف، وحرار الممس. كانت الحدقتان متوسعتان بشدة ومتساويتان، مع استجابة ضئيلة للضوء، أما الحرارة الشرجية فكانت 39.8 م، في حين كان ضغط الدم 100/160 ملم ز. والنبض 112 د. وأصبح المريض أكثر تقيظاً واستجابة للأوامر الصوتية لكنه بقي متهيئاً، وعندما سؤل المريض عن تناوله لمادة سامة، أجاب بأنه كان قد أكل "من الشمار التي تملو في المنطقة، وهي بذور سوداء صغيرة لعشبة تنمو بصورة طبيعية في المنطقة. الذاكرة اليبعد سليمة، إلا أن الذاكرة القريبة كانت مضطربة بشكل واضح.

بعد ستة ساعات، أصبحت الحرارة الشرجية المستقيمة 37 م، كما كانت بنية العلامات الحيوية مستقرة، وكان المريض يتكلم بمفردية بصورة سريعة ومعروفة، وعلى الرغم من أنه كان متوجهاً تماماً إلا أنه استمر في الحديث عن أجسام وأصوات متخيلة، تحسن المريض بسرعة وتم تفريره من المستشفى في اليوم الخامس من دون أي إصابات عصبية.

16. حدد الدواء أو المجموعة الدوائية المحتمل أن تكون موجودة في هذه البذور المحلية
17. ما هو التأثير الأكثر تهديداً للحياة للمادة المذكورة في هذه الحالة؟
18. ما هي أخطار المعالجة بالفيزوستغمين؟ وما هي أخطار المعالجات الأخرى؟

الإجابات

1. إن توسع الحديقة، وليس تقبضها، هو التأثير المميز للأتروبين، ويمكن استنتاج ذلك من أصل التسمية belladonna أي "الحمساء" وذلك يعود لاستعمال مستخلصات نبات *Atropa belladonna* من قبل القدماء لتوسيع الحدقات، الجواب هو (B).
2. إن الخيارات (B) و(D) و(E) هي تأثيرات محتملة لمجموعة الأتروبين. إلا أنه عند الأطفال الصغار، فإن أخطر تأثير هو فرط الحرارة. ولقد حدثت وفيات بسبب ارتفاع درجة الحرارة عن 42°م بعد استعمال القطرات الحاوية على الأتروبين عند الأطفال. والجواب هو (D).
3. إن امتصاص الأتروبين جيد جداً. وإن للسكوبولامين مدة تأثير طويلة نسبياً وخاصة عند استخدامه على شكل لصقات جلدية لعلاج دوار الحركة. إن الإيبراتروبيوم هو مركب رباعي سيئ الامتصاص من الطرق الهوائية. أما البنزتروبين فهو مركب ثلاثي منحل بالدمس ينفذ جيداً إلى CNS، الجواب هو (C).
4. يحصر الأتروبين المستقبلات الموسكارينية ويثبط التأثيرات المشابهة لنظير الودي، ويمكن للنيكوتين أن يحدث تأثيرات مشابهة للودي ولنظير الودي بسبب فعله المنبه للعقد. إن فرط التوتر الشرياني وتسرع القلب المحدت بالتمرين يمكنان النشاط الودي وبالتالي لا يمكن حصرها بالأتروبين. الجواب هو (E).
5. إن كل الحاصرات الموسكارينية؛ بما فيها السكوبولامين، تعمل كحاصرات دوائية عكوسة تنافسية، الجواب هو (D).
6. يسبب الدواء (X) ارتفاعاً بضغط الدم ثم حصره باستعمال حاصر للعقد ولكن ليس باستعمال حاصر موسكاريني. تزداد الاستجابة لرفع الضغط الشرياني إذا أسبقت بحاصر موسكاريني، مما يشير إلى أن الفعالية البهيمية المماثلة قد خففت من حدة الاستجابة. إن هذا الوصف يناسب منبهاً للعقد مثل النيكوتين ولكن ليس الأينفرين، وذلك لأن تأثيرات الأينفرين الراضعة للضغط الشرياني تحدث مع مستوى مستقبلات ألفا وليس على مستوى العقد. الجواب هو (E).
7. يسبب الدواء (Y) تنافساً في ضغط الدم ثم حصره باستعمال حاصر موسكاريني وليس عقدي. ولذلك، فإن التأثير الخافض للضغط يجب أن يكون قد حدث عند موقع يقع بعد العقد، وفي الواقع فإن الانخفاض في ضغط الدم يكون في الحقيقة أكبر بوجود حاصر عقدي، مما يشير إلى النشاط الودي المعاكس قد خفف من شدة تأثير الخافض للضغط للدواء Y عند الحيوان الغير معالج. إن هذا الوصف يوافق منبهاً موسكارينياً مباشراً مثل الأسيتل كولين (بجرعات عالية). وإن المشابهات الكولينية غير المباشرة (مثبطات الكولين استيراز) لن تحدث مثل هذا النمط وذلك لأن المستقبلات الموسكارينية الوعائية المسؤولة عن الفعل الخافض للضغط غير معصبة ولذلك فهي لا تستجيب للأدوية غير المباشرة. الجواب هو (A).
8. يمكن لكلا الحاصرات العقدية والموسكارينية أن تسبب توسع الحديقة وازدياد سرعة القلب في حالة الراحة، تشوش الرؤية، وجفاف الفم والإمساك، وهذا يعود إلى أن هذه التأثيرات تتحدد بصورة كبيرة بالفعل لنظير الودي، ومن ناحية أخرى، فإن هبوط الضغط الانتصابي هو علامة على الحصار الودي. وهذا يحدث باستعمال الحاصرات العقدية وليس الحاصرات الموسكارينية (الفصل 6)، الجواب هو (C).
9. يمكن لكل الأدوية المضادة للموسكارين أن تسبب (من الناحية النظرية) شللاً في الجسم الهديبي. ومن ناحية أخرى فإن الفيزوستغمين هو مشابه كوليني غير مباشر ذو تأثير معاكس. الجواب هو (C).
10. إن حدوث الزرق أعلى بكثير عند المسنين منه عند الشباب (ويمكن ألا ينتبهوا للدواء حتى مرحلة متأخرة منه). ويمكن للأدوية المضادة للموسكارين أن تزيد من الضغط داخل العين عند الأشخاص المصابين بالزرق. وإن الرجال المسنين (وليس النساء) لديهم احتمال أكبر بكثير لحدوث احتباس بولي وذلك لأن لديهم نسبة مرتفعة من فرط تسج البروستات. أما الارتكاسات القلبية وفرط الحرارة للأتروبين فهي غير شائعة عند المسنين. الجواب هو (A).
11. إن جميع التأثيرات المذكورة يمكن أن تحدث (انظر النص). والجواب هو (E).
12. لا يستجيب فرط التوتر الشرياني للأدوية المضادة للموسكارين. الجواب هو (A).
13. تتواسط مستقبلات M₁ و M₂ الزيادة في IP₃ و DAG في النسخ المستهدفة. وتتواسط مستقبلات M₂ التناقص في cAMP والازدياد في فوسفات اليوتاسيوم. إن الأدوية المضادة للموسكارين تحصر هذه التأثيرات. الجواب هو (D).
14. يسبب البيثانيكول (فصل 7) توسعاً وعائياً عبر تفعيل المستقبلات الموسكارينية في بطانة الأوعية. ويمكن حصر هذا التأثير بواسطة الأتروبين والجواب هو (C).

15. إن لا pralidoxime ألفة عالية جداً لذرة الفوسفور في المبيدات الحشرية من فئة مركبات الفوسفات العضوية. الجواب هو (G).
16. إن القصة وصفية للتسمم بدواء مضاد للموسكارين. وإن من المصادر الشائعة لهذا أدوية في الطبيعة هي عشبة جيمسون (Datura stramonium). لقد تناول المريض العديد من البذور السوداء المدورة ذات القطر 2-3 ملم والموجودة في أقران pods النبات.
17. إن فرط الحرارة هو التأثير الأكثر تهديداً للحياة للأدوية المضادة للموسكارين عند العديد من المرضى وخاصة الأطفال الصغار والرضع. ويمكن للمرضى المهلوسين إذا ما تركوا دون مراقبة أن يتعرضوا للسقوط أو إيذاء أنفسهم. كما يمكن للاختلاجات واللا نظميات أن تحدث أيضاً. ويمكن مثل هذه اللا نظميات أن تكون خطيرة عند مرضى القلب. أما بقية تأثيرات هذه الأدوية فهي على الرغم من أنها مزعجة إلا أنها غير مهددة للحياة.
18. إن الخطر الرئيسي للفيزوستغمين هو تأثيره المركزي المنبه والذي قد يؤدي إلى حدوث اختلاجات. أما بقية الأدوية المضادة للكولين استيراز مثل النيوستغمين فهي لا تدخل CNS بسهولة دخول الفيزوستغمين إليه، وبالتالي فهي أقل خطورة، لكنها أيضاً أقل فعالية في إبطال التأثيرات المركزية للمادة السامة. وتشتمل المعالجة العرضية على استعمال المراوح أو الرفادات المبردة والسوائل الوريدية المبردة. أما اللا نظميات القلبية، فقد تدعو لحاجة أحياناً لاستعمال الأدوية المضادة للا نظميات لعلاجها.

جواب المهارة الحفظية: تأين الدواء
(انظر الفصل 1)

إن Pk_a للأترويين هو 9.7. وتبعاً لمعادلة هندرسن - هيلسباخ
 ليع (الجزء المترافق مع H^+ / الجزء الغير مترافق مع H^+)

$$pH - pK_a = \log \frac{U}{P}$$

$$7.7 - 9.7 = \log \frac{U}{P}$$

$$2 = \log \frac{U}{P}$$

$U/P = 1/100$ ولذلك، فإن 99% من الدواء يكون على الشكل المترافق مع شوارد هيدروجين، و 1% غير مترافق مع شوارد هيدروجين. وبما أن الأترويين هو حمض ضعيف، فإن الشكل الغير المترافق مع شوارد الهيدروجين هو الذي ينحل بالدم.
 لذلك، فإن حوالي 1% من الأترويين في البول منحل بالدم.

مشابغات الودي

9

لأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- معرفة النسخ التي تحتوي على عدد كبير من مستقبلات ألفا من الأنواع α_1 أو α_2 .
- معرفة النسخ تحوي عدداً كبيراً من مستقبلات β_1 أو β_2 .
- شرح التأثيرات الجهازية الرئيسية لثقل ألفا، ولثقل بيتا، ولثقل مختلف ألفا وبيتا. وأعضاء أمثلة على كل نوع من هذه الأدوية.
- شرح حالة سريرية تكون فيها تأثيرات مشابه ودي غير مباشر مختلفة عن المقلدات المباشرة.
- تعداد التطبيقات السريرية الرئيسية لمقلدات المستقبل الأدرينرجي.

احفظ التعاريف التالية

جدول 9-1: تعاریف.

| المصطلح | التعريف |
|----------------------------|---|
| منقصر للشهية (مقمة) | دواء يسبب فقدان الشهية للطعام (القمه) (anorexia) |
| كاتيكولامين | مشتق من الدوبامين، وهو يحفز الشهية، مثلًا: نورايني، نوريين، والابيني |
| مضاد احتقان | دواء يخفف من التورم في المخاطية الأنفية أو القموية البلعومية، عادة بواسطة تضيق الأوعية الدموية في الأنسجة ما تحت المخاطية |
| المقد المباشر وغير المباشر | يرتبط القتل المباشر بالمستقبل ويفعله، أما القتل غير المباشر فهو يفعل المستقبل عبر ارتباطه بجزيء آخر، مثلًا: مثلًا: عود النقا، والحمال، ويسبب إزدواج في التركيز المشيخي للنفاق |
| دواء موسع للحدقة | دواء يسبب توسع الحدقة؛ وهو عكس المقبض للحدقة Miotec |
| فنييل إيزوبروبييل أمين | مشتق من الفينيل إيزوبروبييل أمين، مثل الأمفيتامين، الإفردين، وخلافاً للكاتيكولامينات، فإن لهذه المركبات فعالية قموية، مدة تأثير طويلة، بعض القمالية على CNS، وآلية تأثير غير مباشر |
| مقلد ألفا أو بيتا | أدوية لها تأثيرات أكبر نسبياً على مستقبلات ألفا أو بيتا الأدرينرجية؛ ولا يوجد أي دواء ذات اصطفاائية مطلقة |
| مقلد للدوبامين | دواء يحاكي بتأثيراته تنبيه الجهاز العصبي الذاتي الودي |
| مشيط لعود الانقناط | دواء غير مباشر التأثير يزيد فعالية النواقل في المشبك عبر التقاطها قبلها إلى النهاية العصبية قبل المشيكية، ويمكن أن يعمل انتقائياً على التهابات العصبية النورادرينرجية أو السيروتونينية أو كلا النوعين |

المفاهيم

A. التصنيف: إن مشابهاً الودي هي مقلدات مباشرة أو غير مباشرة للمستقبل الأدرنجي وهي تقسم أيضاً

حسب طريقتين: تبعاً لطريقة تأثيرها وتبعاً لطيف التأثيرات (شكل 9-1).

1. طريقة التأثير: يمكن لمشابهات الودي أن تقلل المستقيقات الأدرينرجية مباشرة أو إنها تعمل بشكل مباشر بحيث تزيد من تركيز الناقل الكاتيكولاميني في المشبك، تسبب مشتقات الأمفيتامين والتيرامين تحرك الكاتيكولامينات المخزنة؛ ولذلك فإن غشائيات الودي هذه هي غير مباشرة بطريقة تأثيرها، وهناك شكل آخر للتأثير اللا مباشر يشاهد في حالة الكوكائين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ حيث أن هذه الأدوية تثبط قبض الكاتيكولامينات عند النهايات العصبية وبالتالي تزيد من الفعالية المشبكية للناقل المحرر.

إن الحصر الاستقلابي (مثلاً، حصر كاتيكول .O . مثل ترانسفيراز | COMT) ومونوامين أوكسيداز (MAO) تأثيراً مباشراً قليلاً على النشاط الذاتي، إلا أن تثبيط MAO



الشكل 9-1: أصناف الأدوية المدروسة في هذا الفصل.

تزيد من مخزون الكاتيكولامينات في الحويصلات المشبكية الأدرنجية وبالتالي يمكن أن تقوي فعل مشابغات الودي غير المباشرة.

2. طيف التأثير: تصنف المستقبلات الأدرنجية إلى مستقبلات ألفا وبيتا؛ وتقسم كلا المجموعتين إلى مجموعتين فرعيتين أو أكثر. وإن توزع هذه المستقبلات مابين في الجدول 2-9. ويمكن اعتبار الالبي نفرين النمط الرئيسي لأن له تأثيرات على كل أنواع المستقبلات ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$). وبالمقابل فإن هناك أنماط رئيسية لنوع واحد، مثل الفينيل أفرين (ألفا) والأيزوبروتيرينول (بيتا)، وتؤلف مستقبلات الدوبامين صفاً ثالثاً من المستقبلات الأدرنجية. وإن للأدوية المذكورة سابقاً تأثيراً قليلاً نسبياً على مستقبلات الدوبامين، إلا أن الدوبامين نفسه هو مقلد قوي لمستقبل الدوبامين وعندما يعطى كدواء فإنه يفعل أيضاً مستقبلات بيتا (بالجرعات المتوسطة) ومستقبلات ألفا (بالجرعات العالية).

B. البنية الكيميائية والحرائك الدوائية: إن مقلدات المستقبل الأدرنجي داخلية المنشأ (الالبي نفرين، النورالبي نفرين، والدوبامين) هي كاتيكولامينات يتم استقلابها بسرعة بواسطة COMT و MAO. ولذلك فإن هذه المقلدات تكون غير فعالة عند إعطائها فمواً. وعند تحريرها من النهايات العصبية، فإنه يصار إلى التقاطها إلى النهايات العصبية وإلى الخلايا ما حول المشبك، كما يمكن لهذا الالتقاط أن يحصل أيضاً للنورالبي نفرين والالبي نفرين والدوبامين عندما تعطى كأدوية. إن لهذه المقلدات فترة تأثير قصيرة، وعندما تعطى بالمطريق الجهازى فإنها لا تدخل CNS بكميات كبيرة. إن الأيزوبروتيرينول هو كاتيكولامين صناعي وهو يشبه النواقل الداخلية المنشأ إلا أنه لا يتم التقاطه فمواً ويسهولة إلى النهاية العصبية. إن مركبات الفينيل إيزوبروبيل أمينات مثل الأمفينامين، مقاومة لعمل MAO. وإن معظمها ليست من الكاتيكولامينات ولذلك فهي مقاومة أيضاً لعمل COMT، وإن هذه الأدوية فعالة فيما لو أعطيت فمواً. وهي تدخل إلى CNS وإن تأثيراتها تنجم أطول بكثير من الكاتيكولامينات. أما التيرامين فهو ليس من مركبات الفينيل إيزوبروبيل أمين، وهو يستقلب بسرعة بواسطة MAO ما عدا عند المرضى الذين يتناولون الأدوية المبهطة MAO J وتستخدم مثبطات MAO أحياناً في معالجة الاكتئاب (فصل 30).

C. آلية التأثير:

1. تأثيرات المستقبل ألفا-1 (α_1): تتواسط تأثيرات المستقبل ألفا بشكل رئيسي عبر بروتين الاقتران G_q ، والذي يؤدي إلى تفعيل شلال الفوسفولايكوزيد وتحرير الأيتوزيتول-5،4،1- ثلاثي الفوسفات (IP3) وداي أسيل غليسيرول (DAG) من الدسم الفسائنية. ومن ثم يجري تحرير الكلسيوم من مخازنه في الخلايا العضلية المساء، ويتم بالتالي تفعيل الأنزيمات.

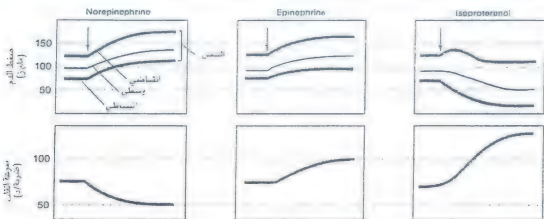
جدول 2-9: أنواع المستقبلات الأدرنجية، وبعض النسيج المحيطية التي يمكن أن توجد بها، والتأثيرات الأساسية لتفعيلها.
(إن توزع المستقبلات الأدرنجية في CNS تم شرحه في الفصل 21).

| النوع | النسيج | التأثيرات |
|--|---|--------------------------------------|
| ألفا (α_1) | معظم العضلات المساء للأوعية | التقلص (المقاومة الوعائية) |
| | العضلة الموسعة للحدقة | التقلص (توسع الحدقة) |
| | العضلات المساء الناصية للشعرة | التقلص (انصباب الشعرة) |
| | الكبد (عند بعض الأنواع، مثل الجرذان) | تنبيه تحلل الغليكوجين |
| ألفا (α_2) | النهايات العصبية الأدرنجية والكوليرنجية | تنظيم تحرر الناقل |
| | الصفيفجات | تنبيه التكمس |
| | العضلات المساء لبعض الأوعية | التقلص |
| | الخلايا الدسمة | تنبيه تحلل الدسم |
| | خلايا β البنكرياسية | تنبيه تحرر الأنسولين |
| بيتا (β_1) | القلب | زيادة السرعة وقوة التقلص |
| | الخلايا قرب الكبيبة Juxtaglomerular cells | تحرير الرنين |
| بيتا (β_2) | العضلات المساء التنفسية والرحمية والوعائية | الارتخاء |
| | الكبد (عند الإنسان) | تنبيه تحلل الغليكوجين |
| | خلايا β البنكرياسية | تنبيه تحرر الأنسولين |
| | النهايات العصبية المحركة الحسنية (العضلات الإرادية) | التشبيب و حدوث رجفان |
| | الخلايا الدسمة | تنبيه تحلل الدسم |
| بيتا (β_3) (يمكن أن تساهم أيضاً β_1, β_2) | الأوعية الدموية الكفوية وغيره من الأوعية الحشوية | الارتخاء (تقلل من المقاومة الوعائية) |
| دوبامين (D_1) | النهايات العصبية | تنظيم الأنفيل سيكلاز |

- قد تلعب أقتية الكالسيوم ذات البوابات المباشرة دوراً في زيادة تركيز الكالسيوم داخل خلوي.
2. تأثيرات المستقبل الفاز (α₂) ينجم عن تفعيل المستقبل ألفا 2 تثبيط الأدينيليل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_i.
3. تأثيرات المستقبل بيتا: تثبه مستقبلات بيتا (β₁, β₂, β₃) الأدينيليل سيكلاز عبر بروتين الاقتران G_s والذي يؤدي إلى زيادة تركيز cAMP في الخلية.
4. تأثيرات المستقبل الدوباميني: يفعل مستقبل الدوبامين D₁ الأدينيليل سيكلاز في العصبونات والعضلات المساء للأوعية. أما مستقبلات الدوبامين D₂ فهي أكثر أهمية في الدماغ إلا أنها قد تلعب أيضاً دوراً هاماً كمستقبلات قبل مشبكية في الأعصاب المحيطية.

D. التأثيرات على أعضاء الجسم:

1. CNS: لا تدخل الكاتيكولامينات إلى الجملة العصبية المركزية بشكل فعال. أما مشابهاً الودي والتي تستطيع دخول الجملة العصبية المركزية (كالأفيامينات مثلاً) فإن لها طيف من التأثيرات المنبهة، بدءاً من التأثير الميقظ alerting الخفيف وتناقص الشعور بالتعب، ووصولاً إلى القهقه والنشوة والأرق. وربما تعكس هذه التأثيرات تحرير الدوبامين في عسالك دوبامينية معينة. أما الجرعات العالية جداً فهي تؤدي إلى قلق وعدائية واضحتين، زوارينه paranoia، ونادراً اختلاطات.
2. العين: تستجيب العضلات المساء الموسعة للحدقة إلى الفيل افرين الموضعي وما يشابهه من مقلدات ألفا يحدث توسع الحدقة. أما المطابقة فلا تتأثر بشكل هام. ويمكن تسهيل عبور الخلط المائي بواسطة مقلدات ألفا غير الاصطناعية، مما ينجم عنه انخفاض في الضغط داخل العين. كما يمكن أيضاً للمقلدات الاصطناعية للمستقبل ألفا أن تخفض من الضغط داخل العين عن طريق إنقاص اصطناع الخلط المائي. كما يبدو.
3. القصبات: يحدث ارتخاء واضح في العضلات المساء للقصبات استجابة لمقلدات بيتا. وإن هذه الأدوية هي أكثر الأدوية المتوفرة فعالية من أجل معالجة تشنج القصبات.
4. السبيل المعدي المعوي: إن السبيل المعدي المعوي مزود بشكل جيد بكل من مستقبلات ألفا وبيتا، وهي متوزعة في كل من العضلات المساء وعصبونات الجهاز العصبي المعوي. وإن تثبيد أي من مستقبلات ألفا أو بيتا يؤدي إلى ارتخاء العضلات المساء. ويمكن لمقلدات الفاز أن تنقص إفراز الأملاح والماء من الأمعاء.
5. السبيل البولي التناسلي: يحوي السبيل البولي التناسلي على مستقبلات ألفا في المثلث المثاني ومنطقة المصرة. وتتواسط هذه المستقبلات عملية تقلص المصرة. وتستخدم مشابهاً الودي أحياناً لزيادة مقوية المصرة. أما مقلدات بيتا 2 قد تسبب ارتخاء هاماً في رحم المرأة الحامل قرب موعد الولادة، إلا أن الجرعات اللازمة لذلك تسبب أيضاً تسرعاً هاماً للقلب.
6. الجهاز الوعائي:
- a. مقلدات الفاز: إن مضاهات ألفا (مثل الفيل افرين) تثبيد الدموية الجلدية والحشوية وتزيد المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الوريدي. ونظراً لأن هذه الأدوية تزيد ضغط الدم، فإنها غالباً ما تسبب حدوث بطء قلب انعكاسي معاوض.
- b. مقلدات الفاز: إن مقلدات الفاز (مثل الكلويندين) تسبب تقبضاً وعائياً عندما تعطى وريدياً أو موضعياً (كرذاذ أنفي مثلاً). ولكن عندما تعطى فمياً فإنها تترافق في CNS وتنقص من المقاومة الودية وضغط الدم كما هو مبين في الفصل 11.
- c. مقلدات بيتا: إن مقلدات بيتا (مثل التريبتالين) تسبب انخفاضاً هاماً في توتر الشريينات في السرير الوعائي للعضلات الهيكلية ويمكن أن تنقص من المقاومة الوعائية المحيطية وضغط الدم الشرياني. أما مقلدات بيتا فإن تأثيراتها على الأوعية قليلة نسبياً.
- d. الدوبامين: يسبب الدوبامين توسعاً وعائياً في الشريين الوعائيين الحشوي والكروي عبر تفعيل مستقبلات D₁. ويمكن لهذا التأثير أن يكون مفيداً جداً في علاج قصور الكلية المترافق مع الصدمة. ويقوم الدوبامين بالجرعات الأعلى بتفعيل مستقبلات بيتا: أما بجرعات أعلى من ذلك، فإن مستقبلات ألفا تتعمل أيضاً.
7. القلب: إن القلب مزود جيداً بمستقبلات β₁ وβ₂. وتسيطر مستقبلات β₁ في بعض أجزاء القلب: إلا أن كلا مستقبلات بيتا بتواسطان زيادة سرعة نواظم الخلية في القلب (الطبيعية منها والشاذة). وازدياد سرعة النقل عبر العقدة AV، وزيادة قوة التقلص القلبي.
8. محصلة التأثيرات القلبية الوعائية: إن مشابهاً الودي التي تتمتع بكل من تأثيرات ألفا وبيتا (مثل النورايبي نفرين) قد تسبب زيادة انعكاسية في الفعالية المهيمنة لأنها قد تزيد من ضغط الدم وتعرض منعكس مستقبلات الضغط، إن بطء القلب الانعكاسي هذا غالباً ما يسيطر على أي تأثير من تأثيرات بيتا المباشرة على سرعة القلب، لذلك فإن تسريعاً بطيئاً للنورايبي نفرين عادة ما يسبب ازدياداً في ضغط الدم ويطأ في سرعة القلب (الشكل 2-9). وإذا ما تم حصر هذا المنعكس (عبر استخدام حاصر عقدي مثلاً). فإن التور انفرين قد يسبب تسرعاً قلبياً متواسطاً بشكل مباشر عبر مستقبلات بيتا.



الشكل 9-2: التأثيرات النموذجية للكاتيكولامينات الرئيسية على ضغط الدم وسرعة القلب. لاحظ أن الضغط الانقباضي يزيد بشكل طفيف فقط بواسطة النور إبنفرين في حين أنه يزداد بشكل كبير مع استخدام الأبنفرين والأيزوبروبينول. وإن الانخفاض في سرعة القلب الناجمة عن النور إبنفرين هي نتيجة لزيادة الفعالية المبهجة على القلب بفعل منعكس مستقبلات الضغط. وإن تأثيرات الأبنفرين على ضغط الدم عادة ما تعتمد على الجرعة، فالجرعات الصغيرة تبدي تأثيرات بيتا (شبيهة بالأيزوبروبينول)؛ أما الجرعات الكبيرة فهي تبدي قدراً أكبر من تأثيرات ألفا (شبيهة بالنور إبنفرين).

أما المقلد ألفا فقط (مثل الفينيل إهرين) فهو يسبب تباطؤاً لدرجة أن القلب عبر منعكس مستقبلات الضغط، في حين أن مقلد بيتا فقط (مثل الأيزوبروبينول) فهو يسبب زيادة في سرعة القلب في كل الأحيان تقريباً. يتأثر ضغط الدم الانبساطي بشكل أساسي بالمقاومة الوعائية المحيطية وبسرعة القلب، وإن مستقبلات ألفا وبيتا هي أكثر المستقبلات الأدرنجية تأثيراً على المقاومة الوعائية. وإن الضغط الانقباضي هو مجموع الضغط الانبساطي وضغط النبض، ويعتمد ضغط النبض بشكل أساسي على حجم الضربة (التي تعتمد على قوة تقلص العضلة القلبية) والتي تحكمها مستقبلات بيتا.

9. التأثيرات الاستقلابية والهرمونية: تزيد مقلدات بيتا من إفراز الرنين. أما مقلدات بيتا فهي تزيد إفراز الأنسولين من قبل البنكرياس. كما أنها تزيد أيضاً من عملية تحليل الغليكوجين في الكبد. وتتم معاكسة هذا الأزدباد الناجم عن غلوكوكور الدم عن طريق أزدباد مستويات الأنسولين. ويرافق نقل الغلوكوكور خارج الكبد بدايةً مع فرط اليوتاسيوم الدموي؛ أما نقله إلى الأعضاء المحيطية (خاصة العضلات الهيكلية) فهو يرافق مع تحرك البوتاسيوم إلى داخل هذه الخلايا مما ينجم عنه فيما بعد نقصاً في بوتاسيوم الدم. ويبدو أن كل مقلدات بيتا تنبه تحليل الدم.

مهارة حنظلية: آليات التحكم بضغط الدم في ورم القواتم

(انظر الفصل 6)

يمكن أن يوجد ورم القواتم عند المرضى لعدة شهور أو حتى سنوات قبل أن يؤدي ظهور الأعراض والعلامات إلى وضع التشخيص. توقع ما هي الاستجابات المعاوضة المحتملة الموجهة ضد الزيادة المزمنة في ضغط الدم الناجمة عن الورم الذي يعبر كميات ضخمة من النور إبنفرين. **الجواب في آخر الفصل**

E. الاستعمالات السريرية: الجدول 9-3.

1. الصدمة التأقية: إن الأبيي نغرين هو الدواء الأمثل للمعالجة الفورية للصدمة التأقية. وأحياناً يضاف إلى الكاتيكولامين مضادات الهستامين وستيروئيدات قشرية، إلا أن هذه الأدوية ليست بفعالية الأبيي نغرين كما أنها ليست سريعة التأثير مثله.
2. CNS: إن مركبات فنيل إيزوبروبيل أمين مثل الأمفيتامين تستخدم وساء استخدامها نظراً لتأثيراتها على CNS. ويشتمل استخدامها على حالات السبخ narcolepsy، اضطراب نقص الانتباه، ولانقاص الوزن. إن التأثير النقص للشهية يمكن أن يساعد في البدء في عملية فقدان الوزن إلا أنه غير كاف للمحافظة على هذا الفقدان للوزن ما لم يتلقى المرضى إضافة لذلك دعماً ونصحاً مكثفين من الناحية التغذوية والنفسية. أما مجالات سوء وسرف استخدام هذه الأدوية فهي لتأخير النوم ولتأثيرها

جدول 9-3: الحرائك الدوائية والتطبيقات السريرية لبعض المشابهات الودية:

| الدواء | الفعالية القصوى | مدة التأثير | التطبيقات السريرية |
|---|--------------------|---------------|--|
| الكاتيكولامينات Epinephrine | لا | دقائق | التأق، الزرق، الربو، لإحداث تقيض وعائي |
| Norepinephrine | لا | دقائق | لإحداث تقيض وعائي في حالة هبوط ضغط الدم |
| Isoproterenol | ضعيفة | دقائق | الربو، الحصار الأذيني البطيني (نادرًا) |
| Dopamine | لا | دقائق | الصدمة، قصور القلب |
| Dobutamine | لا | دقائق | الصدمة، قصور القلب |
| المشابهات الودية الأخرى Amphetamine, phenmetrazine, others | نعم | ساعات | النسيج، البذانة، اضطراب نقص الانتباه |
| Ephedrine | نعم | ساعات | الربو (استخدام قديم)، سلس البول، لإحداث تقيض وعائي في هبوط الضغط |
| Phenylephrine | ضعيفة | ساعات | لإحداث توسع حدة، تقيض وعائي، مضاد احتقان |
| Albuterol, metaproterenol, terbutaline | نعم | ساعات | الربو |
| Oxymetazoline, xylometazoline | نعم | ساعات | مضاد احتقان أنفي (طويل الأمد) |
| Cocaine | لا | دقائق - ساعات | لإحداث تقيض وعائي وتخدير موضعي |

المحسن للمزاج والمحدث للشهوة (الفصل 32).

3. العين: غالباً ما تستخدم مقلدات ألفا وخاصة الفينيل أفرين، موضعياً لإحداث توسع في الحدقة ولإنقاص الحكمة والاحتقان في التهابات العين. إن هذه الأدوية لا تسبب شللاً للجسم الهديسي. ويستخدم أحياناً الأيبي نغرين وطلبة دواء هو dipivefrin بشكل موضعي لعلاج الزرق. ولقد استخدم الفينيل أفرين أيضاً لعلاج الزرق خارج USA بشكل رئيسي. أما مقلدات α_2 الجديدة والتي أدخلت لاستخدامها في علاج الزرق فهي apraclonidine and brimonidine. وكما لاحظنا مسبقاً، فإن مقلدات α_2 يبدو أنها تقلل من اصطناع الخلط المائي.

4. القصبات: إن مقلدات بيتا (وخاصة مقلدات β_2 الاصطناعية) هي الأدوية المثلّية لعلاج التشنج القصبي الربوي الحاد. ولا ينصح باستخدام مقلدات β_2 الاصطناعية قصيرة التأثير (مثل التريوتالين، أليوبرترول، ميتابروتيرينول) من أجل الوقاية، إلا أنها آمنة وفعالة وقد تكون منقذة للحياة عند علاج التشنج القصبي. أما من أجل الوقاية فينصح باستخدام مقلد β_2 الاصطناعي الأطول تأثيراً بكثير Salmeterol (ولا ينصح به لعلاج الأعراض الحادة).

5. التطبيقات القلبية الوعائية:

a. الحالات التي يرغب فيها بزيادة الجريان الدموي: نحتاج لزيادة النتاج القلبي والجريان الدموي إلى النسيج في حالة قصور القلب الحاد وبعض أنواع الصدمة. ويمكن لمقلدات بيتا أن تكون مفيدة في هذه الحالة وذلك لأنها تزيد من التلوصية القلبية وتخفف الحمل البعدي (عبر إنقاص المقاومة لضخ الدم من البطين عبر تأثيرها الجزئي على مستقبلات بيتا).

b. الحالات التي يرغب فيها بإفحام الجريان الدموي أو زيادة ضغط الدم: تقيد مقلدات ألفا في الحالات التي نحتاج فيها للتقيض الوعائي، وتشمل هذه الحالات على التأثيرات الموقته الموضعية والمضادة للاحتقان إضافة للصدمة الشوكية spinal shock حيث أن المحافظة المؤقتة على ضغط الدم قد يساعد في الحفاظ على تروية الدماغ والقلب والكليتين. أما الصدمة الناجمة عن إلتان الدم أو احتشاء العضلة القلبية فإنها تسوء لدى استخدام المقبضات الوعائية ذلك لأن الحمل البعدي يزداد وغالباً ما تنقص تروية النسيج. وغالباً ما يتم مزج مقلدات ألفا مع المخدرات الموضعية للتقليل من ضيق المخدر من منطقة الحقن إلى الدوران. كما يمكن معالجة هبوط الضغط الانتصابي المزمن الناجم عن عدم كفاية النشاط الودي بواسطة مقلد α_1 جديد هو midodrine.

6. السبيل البولي التناسلي، تستخدم مقلدات β terbutaline و riodrine لإيقاف المخاض الباكر، إلا أن التأثير المنبه للقلب قد يكون خطراً على كل من الأم والجنين، كما يستتبع لهذا الغرض أيضاً كل من مضادات الالتهاب غير ستيروئيدية، حاصرات الكلس، والمغنيزيم.

وتستخدم مشابهات الودي مديدة التأثير مثل الألفادرين أحياناً للتخفيف من السلس البولوي عند الأطفال المصابين بالبول الليلي وعند المسنين. ويتم هذا الفعل بواسطة مستقبلات ألفا في المثث المنافي وعند الرجال في العضلات الملساء للبروستات.

F. السمية:

1. الكاتيكولامينات: تتميز هذه الأدوية بسمية ضئيلة على CNS عندما تعطى جهازياً وذلك بسبب نفيدها المحدود إلى الدماغ. أما محيطياً، فإن تأثيراتها الجانبية هي امتدادات لأفعالها الدوائية على مستقبلات ألفا وبيتا: تقيض وعائي شديد، لانطيمات قلبية، احتشاء عضلة قلبية، ووذمة أو نزف رئوي.

2. المشابهات الودية الأخرى: يمكن لمركبات (II) (phenylisopropylamines) أن تسبب سمية خفيفة حتى شديدة على CNS، وذلك يعتمد على الجرعة. فالجرعات القليلة تسبب العصبية، القهم، والأرق، في حين أنها بالجرعات الأكبر يمكن أن تسبب قلقاً، عدائية، أو سلوكاً زوانياً، كما يمكن أن تحدث اختلاجات، وإن للأدوية المحيطية تأثيرات سمية يمكن التنبؤ بها اعتماداً على المستقبلات التي يتم تفعيلها. لذلك فإن مقلدات α تسبب فرط توتر شرياني ومقلدات β تسبب تسرع قلب جيبي ولا نظيمات خطيرة. أما مقلدات β فتسبب رجفاناً في العضلات الهيكلية. ومما تجدر ملاحظته أن أيًا من هذه المركبات ذو اصطفائية تامة؛ حيث أنه بالجرعات العالية يكون لمقلدات β (الاصطفائية تأثيرات β)؛ والعكس صحيح. إن للكوكائين أهمية خاصة كدواء بساء استخدامه؛ فالتأثيرات السمية الرئيسية له تشمل اللانظيمات أو احتشاء العضلة القلبية والاختلاجات، وإن حالات الوفيات تحدث لدى أخذ جرعة مبرجة من الكوكائين بشكل أشيع كثيراً مما يحدث في حالة أي من مشابهات الودي.

قائمة الأدوية

| الأدوية | الأدوية الرئيسية | التأثيرات الرئيسية | أدوية أخرى هامة |
|---|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| المقلدات العامة المباشرة (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) | Epinephrine | | |
| لا مباشرة، المحررات | Amphetamine, tyramine | | Ephedrine |
| غير مباشرة، مثبطات القلب | Cocaine | مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات | |
| المضاهات الاصطفائية | Norepinephrine | | |
| α_1 , α_2 , β_1 | | | |
| $\alpha_1 < \alpha_2$ | Phenylephrine | | Methoxamine, midodrine |
| $\alpha_1 < \alpha_2$ | Clonidine | Methylnorepinephrine ¹ | Apraclonidine, brimonidine |
| $\beta_1 = \beta_2$ | Isoproterenol | | |
| $\beta_2 > \beta_1$ | Dobutamine | | |
| $\beta_2 < \beta_1$ | Terbutaline | Salmeterol | Albuterol, metaproterenol, ritodrine |
| | Dopamine | Bromocriptine ² | |

مقلد الدوبامين

المستقلب الفعال للميتل دوبا.

دواء مشتق من الأرغوت ذو تأثير مقلد لمستقبلات الدوبامين في CNS، مشروح في الفصل 28.

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متمامات العبارة. اختر جواباً فقط أو متمام للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أن توسع أوعية العضلات، تقبض العضلات الجلدية، والتأثيرات الإيجابية على تقلص وسرعة القلب هي من

تأثيرات

| | |
|--------------------|--------------------|
| Epinephrine (B) | Acetylcholine (A) |
| Metaproterenol (D) | Isoproterenol (C) |
| | Norepinephrine (E) |

2. يعاني طفل عمره 7 سنوات من مشكلة تلييل فراشه. إن مشابه الودي غير مباشر طويل الأمد والذي

| | |
|-------------------|-------------------|
| | Dobutamine (A) |
| Ephedrine (B) | Epinephrine (C) |
| Isoproterenol (D) | Phenylephrine (E) |

3. عندما نرغب بتوسيع الحدقة. ولكن ليس بشل الجسم الهديي. فإن الخيار الجيد لذلك هو استعمال

| | |
|-------------------|-------------------|
| Isoproterenol (B) | Homatropine (A) |
| Pilocarpine (D) | Phenylephrine (C) |
| | Tropicamide (E) |

4. أي مما سيأتي يعمل بشكل رئيسي على المستقبل المتوضع على غشاء الخلية الذاتية المستهدفة، أي النسيج

العضلي أو القدي؟

| | |
|--------------|----------------------|
| Cocaine (B) | Clonidine (A) |
| Tyramine (D) | Norepinephrine (C) |
| | All of the above (E) |

5. عند إعطاء جرعة متوسطة رافعة للضغط من النور إيفرين بعد أن تكون قد أعطينا مسبقاً جرعة كبيرة من

الأدوية، فأي مما سيأتي هو الاستجابة الأكثر احتمالاً لإعطاء النور إيفرين؟

- (A) تناقص سرعة القلب بسبب تأثير مباشر على القلب
(B) تناقص سرعة القلب بسبب تأثير انعكاسي لا مباشر
(C) ازدياد سرعة القلب بسبب تأثير قلبي مباشر
(D) ازدياد سرعة القلب بسبب تأثير انعكاسي لا مباشر
(E) لا يحدث أي تغير في سرعة القلب

6. أي مما يلي يمكن له أن ينبه الجهاز العصبي المركزي؟

- (A) الأدوية المضادة للموسكارين
(B) الأدوية المشابهة للودي
(C) أن كلاً من (A) و (B) صحيحان
(D) أن كلاً من (A) و (B) خاطئان

الأسئلة 7، 8: تنوي إعطاء مريضك دواءً منبهاً اصطناعياً لمستقبلات β_2

7. أن منبهات بيتا الاصطناعية غالباً ما تكون فعالة في

- (A) خناق الصدر الناجم عن عدم كفاية التروية الإكليلية.
(B) الربو
(C) قصور القلب المزمن
(D) المخاض المتطول أو قليل القوة
(E) متلازمة رينو

8. لدى الأخذ بعين الاعتبار التأثيرات المحتملة لهذا الدواء عل المريض، فإنك ستلاحظ أن منبهات بيتا 2 كثيراً ما تحدث:

- (A) تنبهاً مباشراً لتحدر الرنين
(B) ازدياد cGMP في الخلايا البدينة mast cells
(C) رجفاناً في العضلات الهيكلية
(D) توسعاً وعائياً في الجلد
(E) كل ما سبق

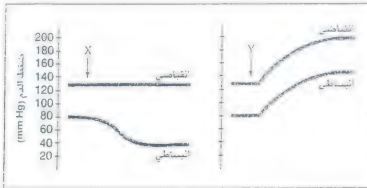
9. يزيد الأبنفرين من تركيز كل مما سيأتي ما عدا

- (A) cAMP في العضلة القلبية
(B) الحموض الدسمة الحرة في الدم
(C) الفلوكوز في الدم
(D) اللاكتات في الدم
(E) ثلاثيات الغليسريد في الخلايا الدسمة

10. يسبب القليل أقرين

- (A) تقبضاً لأوعية الألف المخاطية
(B) ازدياداً في إفراز وحركة المعدة
(C) ازدياد حرارة الجلد
(D) تقبض الحديقة
(E) كل ما سبق

الأسئلة 11، 12: أعطى الدوائي الذاتيين X و Y بجرعات متوسطة كدفعات وريدية لمتطوعين أصحاء، وأن تغيرات ضغط الدم الانقباضي والانقباضي مبينة في الشكل.



11. أي من الأدوية التالية هو الأكثر شبيهاً بالدواء X؟

- (A) Acetylcholine
(B) Atropine
(C) Epinephrine
(D) Isoproterenol
(E) Norepinephrine

12. أي من الأدوية التالية هو الأكثر شبيهاً بالدواء Y؟

- (A) Acetylcholine
(B) Atropine
(C) Epinephrine
(D) Isoproterenol
(E) Norepinephrine

13. أعطى دواء جديد عبر الحقن تحت الجلد إلى 25 شخصاً صحيحاً في سياق الطور I من التجربة السريرية، وأن التأثيرات القلبية الوعائية ملخصه في الجدول. أي من الأدوية التالية هي الأكثر شبيهاً بدواء

التجربة الجديدة؟

- (A) Bethanechol
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol
(D) Phenylephrine
(E) Physostigmine

| المشاهد | التأثيرات الأقصى | المشاهد |
|---------|---------------------|----------------------|
| 116 | 144 | انخفاض الانقباضي منه |
| 76 | 96 | انخفاض الانقباضي منه |
| 2.4 | 4.7 | النفاذ القلبي (ل/د) |
| 71.2 | 54.3 | سرعة القلب (ضربة/د) |

14. أي من الأدوية التالية سيؤدي إلى إنقاص سرعة القلب عند مريض ذو قلب طبيعي إلا أنه ذو تأثير قليل أو معدوم على سرعة القلب عند مريض ذو قلب مزروع؟

- (A) Epinephrine
(B) Isoproterenol

- | | |
|-------------------|--------------------|
| Phenylephrine (D) | Norepinephrine (C) |
| Terbutaline (F) | Salmeterol (E) |
15. أي من الأدوية التالية هو الأفضل لاستخدامه في التاق المرافق مع تشنج قصبي ومبول في ضغط الدم؟
- | | |
|--------------------|-------------------|
| Epinephrine (B) | Cortisone (A) |
| Norepinephrine (D) | Isoproterenol (C) |
| Salmeterol (F) | Phenylephrine (E) |
| | Terbutaline (G) |

الإجابات

1. إن هذه الأعضاء تصف تأثيرات تفعيل مستقبلات ألفا، β_1 و β_2 ، ومن بين الأدوية المذكورة، هذه الينفريين له كل هذه التأثيرات. والجواب هو (B).
2. إن الفينيل أفرين والأقديرين هما الوحيدان من الأدوية المذكورة اللذان من طريق القسم. إن للفينيل أفرين تأثيراً مباشراً وقصير الأمد نسبياً. أما الأقديرين فتجده في عشبة Ma-huang وفي الكمالات supplements المقوية. الجواب هو (B).
3. إن الأدوية المضادة للموسكارين (مثل الهوماتروپين التروبيكاميد) هي أدوية موسعة للحدقة وشال للجسم الهدي: أما مقلدات ألفا الأوية فهي موسعة للحدقة فقط. أما البيولكارين فهو يسبب تضيق الحدقة. الجواب هو (C).
4. إن الأدوية غير المباشرة (الكوكائين والتيرامين) تعمل عبر الكاتيكولامينات الموجودة في أو المحررة من النهاية العصبية: ويعمل ال clonidine بشكل أساسي على مستقبل α_2 في النهاية العصبية ما قبل المشبكية. الجواب هو (C).
5. إن الأتروبين سيمنع من حدوث بطء القلب الانكاسي الطبيعي، وذلك لأن حدوثه يتطلب سلامة السيول اليهمي. أما الفعل المباشر للور ابينفريين على العقدة الجيبية ضيصبح غير مقنعاً. والجواب هو (C).
6. إن مركبات الفينيل ايزوبروبيلامينات مثل الأمفيتامين هي منبهات تقليدية ذات تأثير يتراوح من التيقظ البسيط وحتى القسام الزوراني والاختلاجات: وإن الأدوية المضادة للموسكارين قادرة على إحداث الازووسبات والاختلاجات. الجواب هو (C).
7. تزيد مقلدات بيتا من سرعة القلب وقوة تقلصه وتزيد من حاجة الحصلة القلبية للاكسجين: واستخدامها في حالة خناق الصدر مضاد استراتيجي بشكل عام. أما في قصور القلب المزمن فإن القلب يكون أصلاً عرضةً لفعالية ودية زائدة. وإن غياب مستقبلات β_1 من الأسرير العواني يجعل مقلدات بيتا عديمة الفائدة في الحالات التي يحدث فيها انخفاض جريان الدم إلى الجلد. أما المضادات المساء للرحم وأقصبات فهي ترتخي بفعل مقلدات β_2 . الجواب هو (B).
8. إن الرجفان tremor هو تأثير شائع من تأثيرات β_2 . إن الأوعية الدموية في الجلد تقتصر تقريباً على مستقبلات ألفا (المقبضة للأوعية). أما تيبه تحرير الرنين فهو من تأثيرات β_1 . الجواب هو (C).
9. يزيد الينفريين من الحموض الدسمة الحرة في البلازما عبر تفعيل تحلل ثلاثيات الغليسريد في الخلايا الدسمة. الجواب هو (E).
10. إن التقيض العواني في المخاطية الأنفية هو الهدف من الاستخدام الواسع النطاق من مقلدات ألفا كمضادات احتقان موضعية. الجواب هو (A).
11. سبب تسريب الدواء X انخفاضاً في ضغط الدم الانبساطي وتغيراً ضئيلاً في الضغط الانقباضي، ولذلك كان هناك ازدياد كبير في الضغط الانقباضي. ويشير الانخفاض في الضغط الانبساطي إلى الدواء قد خفض المقاومة الوعائية، أي أنه يجب أن يكون له تأثيرات قوية مقابلة للموسكارين أو لمستقبلات بيتا. وكون هذا الدواء قد زاد أيضاً بشكل كبير من ضغط النبض يشير إلى أنه يزيد حجم الضربة بشكل قوي، كما أنه له تأثيراً مضاهناً لمستقبلات بيتا. إن الدواء الذي يتمتع بتأثيرات بيتا هذه هو ال isoproterenol (شكل 2-9). الجواب هو (D).
12. لقد سبب الدواء Y ازدياداً كبيراً في الضغط الانبساطي، مما يشير إلى وجود تأثيرات ألفا قوية مقبضة للأوعية. كما أنه سبب ازدياداً معتدلاً في ضغط النبض، مما يشير إلى وجود بعض الفعل للقلد لبيتا. إن أفضل دواء يوافق هذا الوصف هو الثور ابينفريين. الجواب هو (E).
13. لقد سبب هذا الدواء التجريبي ازدياداً واضحاً في الضغط الانبساطي إنما زيادة قليلة في ضغط النبض (من 40 إلى 48 ملم ز). إن هذه التغيرات تشير إلى تأثير ألفا قوي على الأوعية إنما التأثيرات المقلد لبيتا على القلب يكون ضئيلاً. ولقد تناقصت سرعة القلب بشكل واضح مما يشير إلى وجود استجابة معاوضة بفعل منعكس مستقبلات الضغط. لاحظ أن حجم الضربة ازداد بشكل طفيف (نتاج القلب مقسوماً على سرعة القلب، من 75.8 مل إلى 86.6). ويمكن توقع ذلك حتى في غياب تأثيرات بيتا فيما لو سبب التقيض الوعائي زيادة في الحد الوردي إلى القلب. وبالتالي فعند الدواء يتصرف بشكل أشبه ما يكون بمقلد صرف لمستقبلات ألفا. والجواب هو (D).

14. إن المقلد الصرخت لأننا سنبسب بسببه قلب انعكاسي عند شخص ذو تعصيب قلبي سليم؛ إلا أنه لن يحصل أي تغير في سرعة القلب إذا ما تم قطع هذا التعصيب، مثلاً كما في حالة المريض ذو القلب المفترس. إن الأدوية الأخرى في القائمة لها تأثيرات مباشرة مقلدة لدينا وسوف تسبب ازدياداً في سرعة القلب المنزوع التعصيب. الجواب هو (D).
15. إن الدواء الأمثل للتألق هو الأبنفرين. الجواب هو (B).

جواب المهارة الحفظية: آلية التحكم بضغط الدم في ورم القواتم
(انظر الفصل 6)

نظراً لسلامة آليات التحكم التي تحاول الحفاظ على ضغط الدم ثابتاً عند مرضى ورم القواتم (إن هذه الآليات يعاد ضبطها عند مرضى فرط التوتر الشرياني الاعتيادي)، فإننا نلاحظ عدداً من التغيرات المعاوضة عند مرضى ورم القواتم (انظر الشكل 4-6). وهذه تشمل على تناقص مستويات الرنين والأنجيوتنسين والألدوسترون في الدم، ومع انخفاض تأثير الألدوسترون على الكلية فإنه يتم طرح كميات أكبر من الأملاح والماء مما يقلل من حجم الدم. وبما أن كتلة الكريات الحمراء لا تتأثر، فإنه غالباً ما يزداد الهيماتوكريت، وإذا ما قام الورم بتحرير النور ابنفرين فقط، فإننا يمكن أن نجد فقط بسبب قلب معاوض، إلا أن يتم تحرير كميات من الأبنفرين كافية عند معظم المرضى للحفاظ على سرعة القلب ضمن الحدود السوية أو حتى أعلى من ذلك.

حاضرات المستقبلات الأدرجية

10

يجب أن تكون قادراً على

- وصف تأثيرات حاصر ألفا على الاستجابات الهيموديناميكية للأبنفرين.
- وصف تأثيرات حاصر ألفا على الاستجابات الهيموديناميكية للنور ابنفرين.
- المقارنة بين تأثيرات البروبرانولول واللابتالول، والميتوبrolol، والبندولول.
- المقارنة بين الحرائك الدوائية للبروبرانولول والأثيلول والإزميلول والنادولول.
- وصف الاستجابات السريية وسمية حاضرات ألفا وبيتا التقيدية.

تعلم التعاريف التالية

| المصطلح | التعريف |
|--|---|
| حاصر تنافسي | هو حاصر يمكن التقلب عليه عبر زيادة جرعة المقلد |
| المشط ذو الارتباط التشاركي | حاصر يرتبط بشكل غير عكوس مع مستقبله أو مع موقع ربط آخر |
| معاكسة الأيبسي تفرين Epinephrine reversal | تحويل التأثير الراجع للضغط (الذي يميز الجرعات العالية من الأدرينالين) إلى تأثير خافض للضغط، وهذا يحدث لدى إعطاء حاصرات ألفا |
| الفعالية الودية الكاملة (ISA) | فعل جزئي للمقلد تمارسه حاصرات المستقبل الأدرينرجي، وهذه الخاصية تميز عدة حاصرات لدينا مثل البندولول، الأسينيوتول |
| الحاصر غير الكوسمي | مبطئ يمكن التقلب عليه، عادة ما ينتج عن تشكيل رابطة تشاركية؛ مثل الفينوتكسي بنزامين |
| التأثير المثبت للغشاء | تأثير مخدر موضعي؛ وهو يميز عدد من حاصرات بيتا، مثل البروبرانولول |
| مقلد الضغط الانتصابي | هبوط في الضغط أكثر ما يكون في وضعية الوقوف؛ وهو ينتج عن تجمع الدم أو عدم كفاية حجم الدم؛ وهو يميز حالة حصار ألفا |
| مقلد جزئي | دواء (مثل البندولول) يحدث تأثيراً اعظمية أصغر من ذلك المحدث من قبل مقلد تام وبذلك يمكنه تثبيط فعل المقلد التام |
| ورم القواتم | ورم لب الكظر؛ وهو يتألف من خلايا تفرز كميات متنوعة من النور إبنفرين، إبنفرين، أو كلاهما إلى الدوران |
| المستقبل ما قبل المشبكي | مستقبل يتوضع في النهاية العصبية قبل المشبكية؛ ويعدل هذا المستقبل تحرر الناقل من النهاية العصبية |

المفاهيم

تقسم الأدوية الحاصرة لألفا وبيتا إلى مجموعات رئيسية اعتماداً على اصطفائية المستقبلات (شكل 10-1). وإن كل هذه الأدوية هي حاصرات دوائية. ونظراً لأن هذه الأدوية تختلف بشكل كبير في تأثيراتها وتطبيقاتها السريرية، فإنه سيتم مناقشتها كل على حدة فيما سيأتي.

حاصرات ألفا

1. التصنيف: يعتمد تقسيم حاصرات ألفا على وجود أو غياب الألفة الاصطفائية لمستقبلات α_1 أو α_2 . أما المظاهر الأخرى المستخدمة لتصنيف حاصرات ألفا فهي عكوسيتها reversibility ومدة تأثيرها.
2. حاصرات ألفا غير عكوسية، طويلة التأثير: إن الـ Phenoxybenzamine هو النمط الرئيسي لحاصرات ألفا مديدة التأثير وغير عكوسية، وهي اصطفائية لمستقبلات α_1 بشكل لطيف فقط.
3. حاصرات ألفا العكوسية، قصيرة التأثير: إن الـ Phentolamine (غير اصطفائي) والـ tolazoline (اصطفائي لمستقبلات α_2 بشكل لطيف) هي حاصرات عكوسية تنافسية.
3. الحاصرات الانتقائية لمستقبلات α_1 : إن الـ Prazosin هو حاصر ألفا، دوائي عكوسي اصطفائي. وإن الـ Doxazosin والـ Terazosin هي أدوية مشابهة. وسنشرح لاحقاً فوائد الاصطفائية لمستقبلات α_1 .

حاصرات المستقبلات الأدرنرجية



الشكل 10-1: تصنيف الحاصرات الأدرنرجية

4. الحاصرات الاصطفائية لمستقبلات β_1 إن β_1 Yohimbine و β_1 Rauwolscline هما حاصران دوائيان تافسيان بشكل اصطفائي β_1 β_2 ، وهما يستخدمان بشكل رئيسي في الأبحاث.

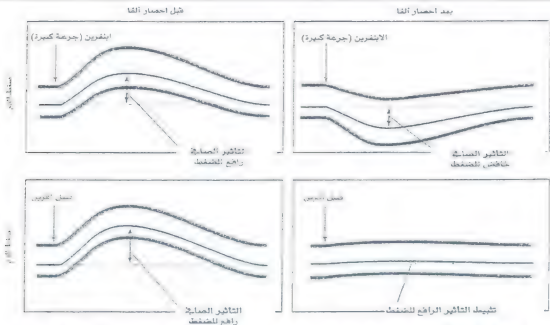
B. الحرائك الدوائية: إن هذه الأدوية فعالة بالطريقين القموي والجهازى، إلا أن الفنتولامين والتولازولين نادراً ما يتم إعطاؤهما فموياً. إن نصف عمر التخلص من الفينوكسي بنزامين قصير إلا أن له مدة تأثير طويلة (حوالي 48 ساعة) وذلك لأنه يرتبط بروابط تشاركيه مع مستقبله. أما مدة تأثير الفنتولامين والتولازولين فهي 2-4 ساعات عندما تستخدم فموياً و 20-40 دقيقة عند إعطائهما جهازياً. أما مدة تأثير البرازوسين فهي 8-10 ساعات.

C. آلية التأثير: يرتبط الفينوكسي بنزامين مع مستقبل ألفا برباطة تشاركيه محدثاً بذلك حصار غير عكوس (لا يمكن التغلب عليه أو إغراقه). أما الأدوية الأخرى فهي حاصرات دوائية تافسية أي أنه يمكن التغلب على تأثيراتها عبر زيادة تراكيز المقلد. إن هذا الاختلاف قد يكون ذو أهمية في علاج ورم التوائم حيث أن تحرراً ضخماً للكاتيكولامينات من الورم قد تغلب على الحصار العكوس.

D. التأثيرات:

1. الحاصرات غير الاصطفائية: تحصر هذه الأدوية استجابة مستقبلات ألفا لدى تفعيل الجهاز العصبي الودي أو لدى إعطاء مشابهات ودية خارجية المنشأ (أي الاستجابات المميزة لمستقبلات ألفا المذكورة في الجدول 2-9). إن أهم تأثيرات حاصرات ألفا غير الاصطفائية هي تلك التي تمارسها على الجهاز القلبي الوعائي: انخفاض في المقوية الوعائية مع انخفاض في كل من الضغط الشرياني والوريدي. ولا توجد تأثيرات قلبية مباشرة ذات أهمية. إلا أن حاصرات ألفا غير الاصطفائية تسبب تسرعاً طليئاً بتوسط منعكس مستقبلات الضغط الناتج عن الهبوط في الضغط الشرياني الوسطي (شكل 4-6). ويمكن لهذا التسرع أن يتفاقم وذلك بسبب حصار مستقبلات β_1 في النهايات العصبية في القلب والتي تخفّض في الحالة السوية من حسيطة ما يتم تحريره من نور إينفرين (شكل 3-6).

إن معاكسة النوراييني نفرين هي نتيجة متوقعة لاستعمال هذا المقلد عند مريض يتلقى حاصراً ألفا. ويشير هذا المصطلح إلى انعكاس التأثير على ضغط الدم الذي تمارسه الجرعات المتوسطة أو العالية من الإنفرين وذلك من كونها رافعة للضغط (بتوسط بمستقبلات ألفا) إلى تأثيرات خافضة للضغط (متوسطة بمستقبلات β_2) (الشكل 10-2). ولا نشاهد هذا التأثير لدى استعمال الفينيل أفرين أو النور إينفرين لأن كلاهما مجرد من التأثيرات على مستقبلات β_2 .



شكل 10-2: تأثيرات حاصر ألفا (مثل الفنتولامين) على امتجاعة ضغط الدم للإنفرين والفينيل أفرين. وينعكس تأثير الإنفرين على ضغط الدم الوسطي من تأثير صافى رافع للضغط (امتجاعة ألفا) إلى تأثير صافى خافض للضغط (تأثير بيتا). أما تأثير الفينيل أفرين فيتعرض للتثبيط ولكن ليس للمعكوس وذلك لأن الفينيل أفرين مقلد ألفا فقط من دون تأثيرات على مستقبلات بيتا.

وتشاهد عملية معاكسة الانعكاس أحياناً كتأثير مفاجئ (لكنه وارد الحدوث) للأدوية التي تسبب حصاراً لآلفا وذلك كتأثير جانبي لها (مثل بعض المركبات الفينوثيلازينية، مضادات الهيستامين).

2. حاصرات ألفا الاصطناعية: نظراً لأن البرازوسين ومقلداته تقوم بحصر مستقبلات α_1 الوعائية بشكل أكثر فعالية بكثير من حصرها لمستقبلات α_2 الموجودة في النهايات العصبية القلبية الودية، فإن هذه الأدوية تتميز بأن إحداثها لتسرع القلب أقل بكثير من مستقبلات ألفا غير الاصطناعية عندما تقوم هذه الأدوية بتخفيض الضغط الدموي.

E. الاستعمالات السريرية:

1. حاصرات ألفا غير الاصطناعية: إن لحاصرات ألفا غير الاصطناعية تطبيقات سريرية محدودة. وإن أن يكون لديهم فرط توتر شرياني شديد وانخفاض في حجم الدم وهذا يجب تصحيحه قبل تعريضهم للشدة الجراحية. وعادة ما يستخدم الفينوكسي بنزامين خلال طور التحضير، ويستخدم الفنتولامين أحياناً خلال العمل الجراحي. وإن الفينوكسي بنزامين أيضاً تأثيرات حاصرة لمستقبلات السيروتونين ولهذا نجده مستخدماً أحياناً في الورم السرطاني Carcinoid tumor؛ كما أن له تأثيرات مضادة لمستقبل الهيستامين H_1 ولهذا فهو يستخدم في داء كثرة الخلايا البدينة Mastocytosis.
- إن ارتشاح مقلدات ألفا القوية (مثل النور إبنفرين) قد يؤدي إلى إقفار السنج وتموته إذا لم تتم معاكسة تأثيراته فوراً؛ حيث أن تسريب المنطقة المصابة بالإقفار بالفنتولامين يستخدم أحياناً لمنع حدوث أذية في السنج. إن تناول جرعات مفرطة من الأدوية التي يساء استعمالها مثل الأمفيتامين أو الكوكائين أو الفينيل بروبيلامين يمكن أن يؤدي إلى فرط توتر شرياني شديد بسبب تأثيراتها اللا مباشرة المشابهة للودي. وعادة ما يستجيب هذا بشكل جيد لحاصرات ألفا. كما أن الإيقاف المفاجئ للكلونيدين يؤدي إلى فرط توتر شرياني ارتدادي (فصل 11)؛ وغالباً ما تعالج هذه الظاهرة بواسطة الفنتولامين.
- تستجيب ظاهرة رينو أحياناً للفينوكسي بنزامين أو الفنتولامين؛ إلا أن كليهما غير موثقة جيداً في معالجة هذه الحالة. كما ويستخدم الفنتولامين أو اليوهيمين عبر الحقن المباشر لإحداث انقباض في التضيق عند الرجال المصابين بالعانة.
2. حاصرات ألفا الاصطناعية: يستخدم الـ prazosin وغيره من حاصرات α_1 في علاج فرط التوتر الشرياني (انظر الفصل 11). ولقد وجدت حاصرات α_2 الاصطناعية استخداماً متزايداً في علاج صعوبة تدفق البول والوقاية من الاحتباس البولي عند الرجال المصابون بفرط تسنج البروستات.

F. السمية: إن أهم التأثيرات السمية لحاصرات ألفا هي عبارة عن مجرد امتدادات لتأثيراتها الحاصرة لمستقبلات ألفا. وإن أهم التأثيرات هي هبوط الضغط الانقباضي وفي حالة الأدوية غير الاصطناعية، تسرع القلب الانكاسي. كما أن للفنتولامين والتولازولين بعض التأثيرات الموسعة للأوعية لمستقبلات ألفا. وفي حالة المرضى المصابين بداء قلبي فإنه يمكن أن تتعرض هجمة خناق صدر بفعل تسرع القلب. وإن إعطاء أي من هذه الأدوية عن طريق الفم من شأنه أن يحدث غثيان وإقياء. وتترافق الجرعة الأولى من حاصرات α_2 الانتقائية لدى بعض المرضى بهبوط ضغط انقباضي يفوق العادة وذلك عادة ما تكون الجرعة الأولى صغيرة وتتخذ مباشرة قبل النوم.

حاصرات بيتا

- A. التصنيف والأنواع والآليات: إن كل حاصرات بيتا المستعملة سريرياً هي حاصرات دوائية تنافسية. والبروبرانولول هو النمط الرئيسي لها. وعادة ما تصنف هذه الأدوية إلى مجموعات اعتماداً على انتقائيتها لمستقبلات β_1 أو β_2 ، فعاليةها المقلدة الجزئية، الفعل المخدر الموضعي، وقابليتها للانحلال في الدم (جدول 10-2).
1. الاصطناعية للمستقبل: إن خاصية الاصطناعية لمستقبلات بيتا (حصر $\beta_1 < \beta_2$) في خاصية تتميز بها كل من الأسيبينول، الأتينول، الإزمول، الميتوبرولول، وعدة حاصرات بيتا أخرى. وقد تعتبر هذه خاصية مفيدة عند معالجتنا لمرضى مصابين بالريو. أما الـ Butoxamine فهو حاصر اصطناعي لمستقبلات β_2 ولا يستخدم إلا في الأبحاث. ويعتبر النادولول، البروبرانولول، والتيمولول حاصرات بيتا لا انتقائية نمطية.
 - إن اللابيتالول هو دواء غير اعتيادي يجمع ما بين الفعل الحاصر لبيتا وألفا. إن لهذا الدواء أربعة أشكال مختلفة diastereomers؛ ويتوضع الفعالية الحاصرة لآلفا في المثلث المرآتي SR enantiomer في حين يتوضع الفعالية الحاصرة لبيتا في المثلث المرآتي RR. أما المثلثان المرآتيان الآخران (SS و RS) فهما غير فعالين من الناحية العملية. إن الـ Carvedilol مأكبان isomers اثنين؛ أحدهما حاصر لآلفا والآخر حاصر غير انتقائي لبيتا.
 2. الفعل المقلد الجزئي: إن الفعل المقلد الجزئي (الفعالية الذاتية المشابهة للودي) قد تكون مفيدة في علاج المرضى المصابين بالريو وذلك لأنه وحتى لو استخدمنا جرعات أعظمية من هذه الأدوية مثل البنيدولول، الإسيبيوتول، فإنه سيكون لها (ولو نظرياً) بعض الفعل الموسع للقصبات.

جدول 10-14: التأثيرات السريرية لأدوية القلب

| التأثير | الأدوية | التطبيق |
|---|--|---|
| إفراز | Propranolol, metoprolol, timolol, others | فرط التوتر الشرياني |
| إفراز سرعة القلب وقوة تقلصه | Propranolol, nadolol, others | خناق الصدر |
| إفراز ذاتية كل لواقم القلب | Propranolol, metoprolol, timolol | الوقاية من اللاتظيمات بعد احتشاء العضلة القلبية |
| إفراز سرعة النقل في العقدة AV | Propranolol, esmolol, acebutolol | التوسع فوق البطيني |
| تخفيض سرعة تقلص القلب | Propranolol | اعتلال العضلة القلبية المتخاض |
| الآلية غير معروفة | Carvedilol, labetalol, others | قصور القلب الاحتقاني |
| وقائي: الآلية غير مؤكدة | Propranolol | الشقيقة |
| إفراز التبدلات التي تمارسها مستقبلات β على النقل العصبي المركزي؛ وتأثيرات أخرى محتملة على CNS | Propranolol | الرجفان العائلي والأنواع الأخرى للرجفان، حالة القلب المراقبة لمواجهة جمهرة من الناس |
| إفراز سرعة القلب وقابلية توليد اللاتظيمات كما قد توجد البات أخرى | Propranolol | العاصفة الدرقية، وسرقة تشايد |
| إفراز إفراز الخلط المائي | Timolol, others | الزرق |

أ. انظر الجدول 10-14 على هيون مزيداً من الأدوية المستخدمة في الزرق

(مثل النلا بيتالول)، وشديدة إذا ما كان الورم يفرز كميات ضخمة من الأندورين إضافة النورأيندرين.

C. السمية: إن التأثيرات الدوائية الواسعة هي أضرار لسمية جسيم مستحبات بيتا من غير هذه الأدوية وتشتمل على بطء القلب، انخفاض الأندورين، البطيني، وقصور القلب الاحتقاني، كما ويمكن مرضى الطريق التنفسي أن يتعرضوا لتهيجات رئوية شديدة. وإن الأعراض الأولية التي تسبب ويحذر من قصور سفل الدم الناجم عن جرعة مفرطة من الأندورين، مثل تسرع القلب وأرجفان، والتثاق يمكن طمأن أن تجنب، كما يقلل من تحريك الفوكوك من الكبد. تشمل التأثيرات الجانبية على CNS التشنج، التعب، والتبدلات في النوم، ويعتقد أن نلأكتيونول وأندورين، نسبة خصائص بيتا أخرى كقلة الانقباض بالدمس تأثيرات أقل حدة على CNS. ذلك أنها لا تحسن من سمية هذه الأدوية. ٢. إنزيم بيتا ديهيدروجين.

جدول 10-15: الأدوية المستخدمة في الزرق

| الآلية | الاسم | السمية، الأدوية |
|---|---|---|
| تقلص العضلة الهيكلية، انقباض الشبكة الأتريوية الأذيان الجريان | قطرات أو جل موضعي، سريعة بلاستيكية ذات تحرير بطيء | المشابهات الأتريوية: Pilocarpine, carbachol, physostigmine, echothiophate |
| إفراز الأندورين، وبما غير الأوردة التنفذية الضلبي | قطرات موضعية | مقلدات ألفا غير الاصطناعية: Epinephrine, dipivefrin |
| إفراز إفراز الخلط المائي | قطرات موضعية | مقلدات β الاصطناعية: Acetazolamide, dorzolamide |
| إفراز إفراز الخلط المائي من الجهاز الهيكلي | قطرات موضعية | حاصرات بيتا: Timolol, metaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol |
| إفراز إفراز الخلط المائي بسبب عوز شاردة HCO ₃ | عمدي (استانزولاميد) أو موضعي (دورزولاميد) | الدرات: Acetazolamide, dorzolamide |
| إفراز الجريان | قطرات موضعية | البروستاغلاندين PG F _{2α} : Latanoprost |

| الجموعه | الأدوية الرئيسيه | المشتقات الرئيسيه | أدوية أخرى هامه |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------|
| حاصرات ألفا غير اصطناعية | Phenoxybenzamine ¹ | Phentolamine | |
| اصطناعية لألفا ₁ | Prazosin | Terazosin, doxazosin | |
| اصطناعية لألفا ₂ | Yohimbine | Kuswolsine | |
| حاصرات بيتا غير اصطناعية | Propranolol | Timolol, nadolol | Carvedilol, labetalol |
| اصطناعية لبيتا ₁ | Metoprolol | Atenolol, esmolol | |
| اصطناعية لبيتا ₂ | Butoxamine | | |

¹مقارنة مع ال prazosin، فإن ال phenoxybenzamine اصطناعي ألفا₁ بصورة طيفيه فقط.

الأسئلة

توجيهات: إن أثناس من العبارات، مرتبة أو غير الشامة في هذا القسم تتبع بترتيب من سمات للعبارة. اختر جواباً فقط في

متم للمباراة بحيث يكون الأضمن في كل حالة.

1. أي من التأثيرات التالية لألفا₁ يتبع من قبل الفنتولامين ولكن ليس الميتوبرولول؟

- تفعيل القلب
- تقلص العضلات الملساء الشامعية في القرنية
- ازدياد ال cAMP في النسيج النسيج
- ارتقاء المضلات الملساء للقصيات
- ارتقاء الرحم

2. إن كلاً من ال phentolamine وال rolazoline

- غير فعالان لدى إعطائهما فمويًا
- يجصران كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا
- يسببان فرط التوتر الشرياني
- يسببان تسرع القلب
- يحدثان شنجاً وعائياً لدى إعطائهما بجرعات كبيرة

3. يفيد ال Propranolol في كل الحالات التالية ما عدا

- خناق الصدر
- الرجفان انعاشي
- فرط التوتر الشرياني
- اعتلال العضلة القلبية تحت الأبهري مجهول السبب
- الحصار الأذيني البطيني الحزني

4. إن التأثيرات الجانبية التي تحد من استخدام حاصرات المستقبلات الألفا وبيتا هي

- تقيص القصبات الناجم عن حاصرات ألفا
- قصور الشب الاحتشائي الناجم عن حاصرات بيتا
- ميوه استيعابية سكر الدم بسبب حاصرات ألفا
- ازدياد الضغط داخل العين الناجم عن حاصرات بيتا
- اضطرابات في النوم بسبب حاصرات ألفا

الأسئلة 5-8: سيتم دراسة أربعة أدوية صناعية جديدة (Z, Y, X, W) للتعرف على تأثيراتها القلبية الوعائية. وأعطيت هذه الأدوية لأربعة جردان مخدرة فيما يتم تسجيل سرعة القلب. ولم يتم إعطاء الحيوان الأول دواء قبل البدء بالتجربة (الشاهد)، أما الثاني فاعطى جرعة فعالة من ال hexamethonium، والثالث أعطى جرعة فعالة من الأتروبين، والرابع أعطى جرعة فعالة من الفينوتوكسي بنزامين. وإن معادلة التبدلات الناجمة عن الأدوية الجديدة (وليس الأدوية الحاصرة) سيتم وضعها في الأسئلة التالية.

5. أدى الدواء W ازدياد سرعة القلب عند الحيوان الشاهد، والحيوان المعالج مسبقاً بالأترابين، والحيوان المعالج مسبقاً بالفينوكسي بنزامين. إلا أنه لم يكن للدواء W أي تأثير على سرعة القلب عند الحيوان المعالجة مسبقاً بالهيكساميثونيوم. إن الدواء W ربما يشبه

Asetylcholine (A)
Edrophonium (B)
Isoproterenol (C)
Nitric oxide (D)
Norepinephrine (E)

6. إن للدواء X التأثيرات المبينة في الجدول

| استجابة سرعة القلب للدواء X كانت | عند الجرعة الذي أعطى |
|-------------------------------------|-------------------------|
| ↓ | لم يعطى علاج مسبق |
| ↑ | Hexamethonium |
| ↑ | Atropine |
| ↑ | Phenoxybenzamine |

إن الدواء X ربما يشبه

Asetylcholine (A)
Edrophonium (B)
Isoproterenol (C)
Nitric oxide (D)
Norepinephrine (E)

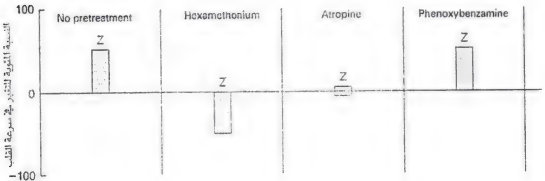
7. إن للدواء Y التأثيرات المبينة في الجدول

| استجابة سرعة القلب للدواء Y كانت | عند الجرعة الذي أعطى |
|-------------------------------------|-------------------------|
| ↑ | لم يعطى علاج مسبق |
| ↑ | Hexamethonium |
| ↑ | Atropine |
| ↑ | Phenoxybenzamine |

إن الدواء Y ربما يشبه

Acetylcholine (A)
Edrophonium (B)
Isoproterenol (C)
Nitric oxide (D)
Norepinephrine (E)

8. إن نتائج اختبار الدواء Z مبينة في الشكل



إن الدواء Z ربما يشبه

Acetylcholine (A)
Edrophonium (B)

- Isoproterenol (C)
Nitric oxide (D)
Norepinephrine (E)

9. طلب زائر إلى مدينتك صرف دواء فينوكسي بنزامين من وصفة سابقة، وفيما كنت تتصل بطبيبه

- تذكرت أن الفينوكسي بنزامين يستعمل في علاج (A) مما سيأتي ما عدا
(B) فرط التوتر الشرياني البدني
(C) داء فرط الخلايا البدنية
(D) ورم القواتم
(E) ظاهرة رينو

10. أي مما يلي يتم حصره لدى أعضاء الفيتولاين؟

- (A) بطء القلب الناجم عن الفيل اغرين
(B) توسع القصبات بفعل ابفقرين
(C) الزيادة في قوة تقلص القلب الحادثة بفعل الثور ابفقرين
(D) تضيق الحدقة الناجم عن الأسيتل كولين
(E) التوسع الوعائي الناجم عن الـ Isoproterenol

11. إن المعالجة المسبقة بالبروبرانولول سوف تحصر أي مما سيأتي؟

- (A) تسرع القلب المحدث بالميثاكولين
(B) فرط التوتر الشرياني المحدث بالنيكوتين
(C) بطء القلب المحدث بالثور ابفقرين
(D) توسع الحدقة لحدث بالفيل اغرين
(E) تضيق الحدقة المحدث باليلوكارين

12. توي إعطاء مريضك البالغ من العمر 55 عاماً والصاب بالكريو والزرق حاصراً لبيتا، وبالنسبة لحاصرات بيتا فإن:

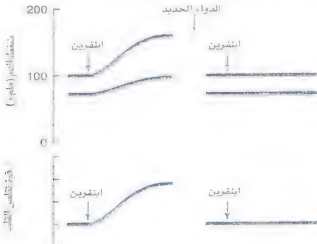
- (A) الحرائك الدوائية للإزمونول مناسبة للاستعمال المزمن عن طريق الفم
(B) يحصر الميتوبرولول مستقبلات β_2 انتقائياً
(C) يفضل التادولول إلى الفعل الحاصر لمستقبلات β_2
(D) البندولول هو حاصر بيتا يملك تأثيراً كبيراً ميثاً للفشاء (تأثير مخدر موضعي)
(E) يفضل التيمولول إلى تأثيرات المخدر الموضعي التي يتميز بها البروبرانولول

13. أي مما سيأتي يرتبط بشكل تشاركي مع الموقع المحدد؟

- (A) أتينولول - مستقبل بيتا
(B) كارفيدبول - مستقبلات بيتا القلبية
(C) لايتالول - مستقبلات ألفا وبيتا
(D) فينوكسي بنزامين - مستقبل ألفا
(E) بندولول - مستقبل بيتا

14. أعطي دواء جديد إلى حيوان مخدر، وكانت النتائج كما هو مبين أدناه. ولقد أعطيت جرعة كبيرة من الابنفقرين

قبل وبعد الدواء الجديد بهدف المقارنة، فأى من الأدوية التالية يشبه هذا الدواء الجديد أكثر ما يمكن؟



| | |
|----------------------|-----------------|
| Atropine (B) | Atenolol (A) |
| Phenoxybenzamine (D) | Labetalol (C) |
| | Propranolol (E) |

15. تشير أعراض مريضتك البالية من العمر 38 عاماً إلى ورم القواتم بشكل قوي. ولقد كانت مستويات VMA والبنزالفرين في بولها مرتفعة بشكل واضح، إلا أن مستوى النور إيفرين كان تحت المستوى الطبيعي. ولقد رفضت المريضة تلقي العلاج. وبعد شهر واحد دخلت إلى قسم الإسعاف في مستشفى محلي مشنكة من حصار شديد وألم في الصدر. ولقد أبدى التصوير وجود نزف تحت عنكبوتي صغير وأشار تخطيط القلب الكهربائي إلى وجود احتشاء عضلة قلبية. وكان ضغط الدم لديها 30/150 وسمية القلب 150. وكانت تنفياً ومتحففة. ولقد أعطيت على الفور الفنتولامين وريدياً كما جرى التفسير لتسريب الفنتوكسي بدينين. ولكن بعد عشرة دقائق انخفض ضغط الدم إلى 40/0 ودخلت في سدة. وكانت المقيضات أوعائية عديدة النزع وماتت المريضة بعد 6 ساعات. أي من العبارات التالية يفسر أفضل ما يمكن هذه الاستجابة المضخمة للفنتولامين لدى هذه المريضة؟
- (A) لدى المريضة حالة عائلية من أفة تحد من قدرة الجهاز العصبي الذاتي على التحكم بضغط الدم.
- (B) كان لدى المريض انخفاض غير طبيعي في إفراز الكاتيكولامينات من الورم عند دخول المستشفى، لذلك كانت الجرعة المعطاة من الفنتولامين مفرطة جداً.
- (C) كان الورم يفرز النورادرين فقط دون أي نور إيفرين تقريباً.
- (D) لقد أُنقذ اليوم إلى المركز الوعائي الحرك في الجامعة المسماة

الإجابات

1. إن تقلص العضلات المسماة الشعاعية للحدقة يتم بتوسط مستقبلات ألفا. وكل التأثيرات الأخرى تتواسطها مستقبلات بيتا. الجواب هو (B).
2. تسبب حاصرات ألفا هبوطاً في ضغط الدم وتسرّع انعكاسياً عاماً في سرعة القلب، وهي لا تملك تأثيرات حاصرة لببتا إلا أن لها خواص هستامينية وكولينية ولا تسبب التشنج الوعائي سطفاً. الجواب هو (D).
3. إن الحصار الأدريني العفني هو مضاد استطباب عام الاستخدام. حاصرات بيتا، الجواب هو (E).
4. يمكن أن تسبب حاصرات بيتا تفاقم قصور القلب الاحتقاني.
5. من أجل اكتساب المهارة في حل مثل هذا النمط من الأسئلة، تذكر أولاً في أفعال الأدوية الحاصرة المعروفة إن الهيكساميثونيوم يحصر المنعكسات إضافة لحصر التأثير المباشر للتوكسين، ويحصر الأترويين التأثيرات الموسكارينية المباشرة للدواء الجعول (هذا إن كان يملك أياً منها) أو البطء الانعكاسي للقلب عن طريق العصب المنهم. ويحصر الفنتوكسي مثلاً من فقط التأثيرات المتوسطة بمستقبلات ألفا. وإذا ما تم حصر أو عكس الاستجابة الحاصرة في الحيوان غير المالح مسبقاً عن طريق استخدام الهيكساميثونيوم، فإن هذه الاستجابة قد تكون انعكاسية وفي هذه الحالة عليك أن تفكر في كل المستقبلات التي تتواسط هذا المنعكس. لقد سبب الدواء تسرعاً في القلب ثم منع حدوثه بواسطة حصر العقد وبالتالي فهو قد يكون تسرعاً انعكاسياً معاكساً. ونحن لا تتوفر لدينا معلومات حول احصار بيتا، إلا أن تسرع القلب الانعكاسي لاد، وأنه قد تم واسطه عبر مستقبلات بيتا في القلب. إن اثنين من الخيارات قد يسببان تسرعاً انعكاسياً في القلب: الأسيتل كولين وأكسيد النتريك. إلا أن تسرع القلب الانعكاسي المحدث بواسطة الأسيتل كولين كان سيتم حصره بالأترويين (الأترويين يمنع التوسع الوعائي الذي يسبب تسرع القلب) وبالتالي فإن الدواء W يجب أن يكون أكسيد النتريك. والجواب هو (D).
6. يسبب الدواء X ببطاً في سرعة القلب، إلا أن هذا التأثير ينمكس إلى تسرع القلب بفعل الهيكساميثونيوم والأترويين وبالتالي فإن تسرع القلب نجم عن النشاط المنعكسي الانعكاسي. كما أن الفنتوكسي بنزامن يقوم بعكس بطء القلب إلى تسرع القلب، مما يشير إلى أن مستقبلات بيتا لازمة لإحداث بطء القلب الانعكاسي وإلى أن للدواء X تأثيرات مباشرة مقلدة لمستقبلات بيتا. إن الخيارات التي تسبب بطء قلب انعكاسي مهمهم بذكر. بينما أيضاً أن تسبب تسرع قلب معاكس في مجموعة الجواب هو (E).
7. يسبب الدواء Y تسرعاً في القلب لا يتأثر بفعل البيتا بل من العكس. وبالتالي فإن الدواء Y يجب أن يكون له على القلب تأثيراً مباشراً مقلداً لببتا. الجواب هو (C).
8. يسبب الدواء Z تسرعاً في القلب ثم معاكسته إلى بطء قلب بواسطة الهيكساميثونيوم وفي حصره قلب بالأترويين. وهذا يشير إلى أن تسرع القلب هو منعكس يحدث بسبب التوسع الوعائي. يسبب الدواء X بطء القلب عندما يتم حصر العقد، وهذا يشير إلى أنه أيضاً تأثيراً موسكارينياً مباشراً على القلب.

$$f(A) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \right)^2 = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = I_2$$
[illegible]

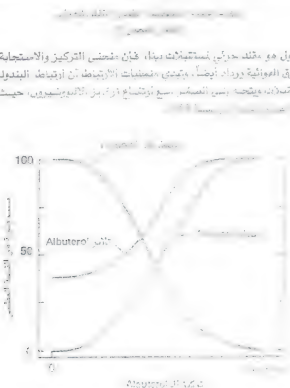
نوعاً آخر من التلوث البيئي هو تلوث المياه الجوفية، حيث تتلوث المياه الجوفية نتيجة تسرب مياه الصرف الصحي والمخلفات الصناعية إلى باطن الأرض. وهذا النوع من التلوث يصعب اكتشافه، حيث لا يمكن رؤية الملوثات بالعين المجردة، بل يمكن اكتشافه فقط عن طريق تحليل عينات المياه الجوفية.

في الخامس عشر من ديسمبر/كانون الأول 2011، وافقت الجمعية العامة على القرار 66/208، الذي يدعو إلى إنشاء مجلس حقوق الإنسان، بهدف التأكيد على أن حقوق الإنسان هي جزء لا يتجزأ من التنمية المستدامة. وفي هذا السياق، فإن الجمعية العامة قد وافقت أيضاً على إنشاء مجلس عالٍ لحقوق الإنسان، بهدف تعزيز وحماية حقوق الإنسان في جميع أنحاء العالم.

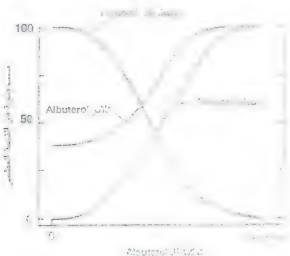
[illegible]

ان التبريد في هذه الحالة يكون في اقل من ١٠ دقائق، اما ما يحدث في
تقنيات التبريد في هذه الحالة، اننا نستخدم

يُحَصِّنُ أَهْلَهُ الْجَدِيدَ كَمَا مِنْ التَّائِيَّاتِ تَقْبِيهِ السَّيِّئَاتِ، أَمَّا (أَزِيدَ) فَنَفْطَ الدَّمِ الْإِنْسَانِيَّ
وَالْوَطَنِيَّ، وَتَأْخُذُ بِمُسْتَقْبَلَاتِ بِنَا (أَزِيدَ) قُوَّةَ تَقْوَى النَّاسِ، وَبِالتَّالِيِ فَإِنَّهُ يَجِبُ أَنْ يَكُونَ لِلدَّيَّانِ
كَلَامُ التَّائِيَّاتِ الْمُنَاصِرِينَ أَمَّا عَنِ الْجَوَابِ عَنْ رَأْيِ

[illegible]

أظهر أن التدويل في مقلد حربي مستعجلات يبدأ، فإن: فعلى التركيز والاستجابة سيظهر وجود تأثير موجب الصافي المباشرة ورداد أيضاً، فبقيت: فعليات الارتباط من ارتباط، للتدويل يبدأ بنسبة 100% من المستعجلات، ويتجسد: مع: التغيير، مع: تدويل ارتباط، حيث يبدأ ارتباط



إن خافضات الضغط مرتبة معاً تبعاً للاستطباب السريري وليس تبعاً لشعاع المستقل. وبالتالي فإن الأدوية التي سندرسها في هذه الوحدة مختلفة عن بعضها إلى حد يفوق كثيراً الاختلاف الذي وجدناه في الفصول السابقة التي درسنا فيها الأدوية الذاتية. وتشتمل خافضات الضغط على المدرات، مثالات الودي، موسعات الأوعية، ومضادات الأنجيوتنسين (الشكل 1-11).

وتعتمد استراتيجيات علاج ضغط الدم المرتفع على العوامل المحددة للضغط الشرياني (انظر الشكل 4-6)، وتشتمل هذه الاستراتيجيات على إنقاص حجم الدم، والفعالية الودية، وتؤثر العضلات الملساء، وتركيز الأنجيوتنسين. ونظراً لوجود منعكس مستقبلات الضغط واستجابة الرينين، فإن الاستجابات الاستجابية المعاكسة لهذه الأدوية قد تكون ذات أهمية (الجدول 2-11).

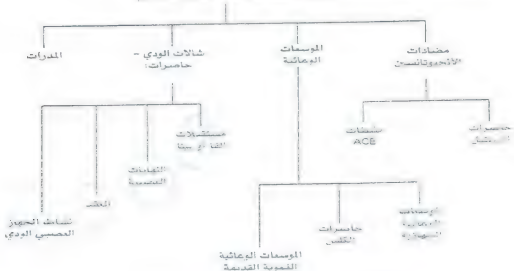
وكما هو مبين في الشكل 2-11، فإنه يمكن معاكسة الاستجابات المعاكسة باستعمال حاصرات β أو البروبرين (من أجل تسرع القلب) والمدرات ومضادات الأنجيوتنسين (من أجل احتباس الملح والماء).

سندرس المدرات بتفصيل أكبر في الفصل 15 ولكننا سنذكرها هنا بسبب أهميتها في علاج شوط التوتّر الشرياني. تخفض هذه الأدوية من ضغط الدم عبر إنقاصها لحجم الدم وعبر تأثير مباشر موسع للأوعية. وإن أهم المدرات المستخدمة في علاج شوط التوتّر الشرياني هي Thiazides (مثل هيدروكلوريتيازيد) ومدرات العروة (مثل furosemide). وقد تكفي الثيازيدات في شوط التوتّر الشرياني الطفيف، إلا أن مدرات العروة تستخدم في شوط التوتّر الشرياني المتوسط والشديد والخبيث. فإن الاستجابات المعاكسة لتخفيض ضغط الدم بفعل المدرات طفيف التأثير (الجدول 2-11). وعندما تعطى الثيازيدات فإن التأثير الأعظمي الخافض للضغط نحصل عليه غالباً باستعمالنا لجرعات أخفض من الجرعات المدة الأعظمية.

تدخل مثالات الودي على عمل الجهاز الودي بعدة طرق، والنتيجة هي تخفيض واحد أو أكثر مما سيأتي: التوتّر الودي، سرعة القلب، قوة تقلص القلب، النتاج القلبي، والمقاومة المحيطية الكلية. وإن الاستجابات المعاكسة والتأثيرات الجانبية لبعض هذه الأدوية موضحة في (الجدول 2-11). وتنقسم مثالات الودي تبعاً لموقع التشريع لعملها (الشكل 1-11).

الأدوية المحسنة لمستقبلات الضغط: تقوم قلوبيات الفيراتوم Veratrum بتحسيس مستقبلات الضغط في الجيب السباتي. وهذا يؤدي إلى انخفاض الفعالية الودية وإلى زيادة في نشاط الجهاز نظير الودي. إن هذه الأدوية تسبب تأثيرات جانبية شامة وقد بطل استعمالها.

الأدوية المستخدمة في شوط التوتّر الشرياني



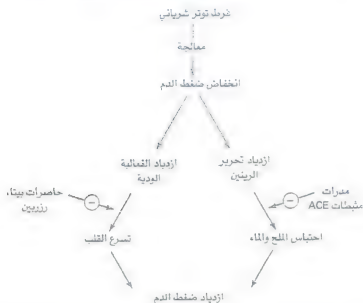
شكل 1-11: تصنيف مجموعات الأدوية المدروسة في هذا الفصل.

جدول 11-2: الاستجابات المعاوضة لبعض خافضات الضغط وبعض تأثيراتها الجانبية.

| الصفات والدواء | الاستجابات المعاوضة | التأثيرات الجانبية |
|--|--|--|
| المدرات Hydrochlorothiazide | طفيفة | نقص بوتاسيوم الدم، حرط شعوم طفيف، حرط حمض البول في الدم، ارتفاع سكر الدم، وهن، ضعف، سوء وظيفة جنسية. |
| شالات الودي Clonidine | احتباس الملح والماء | جفاف الفم، حرط تؤثر شرياني ارتدادي شديد إذا ما تم إيقاف الدواء فجأة |
| Methyldopa | احتباس الملح والماء | تركيز إيجابية اختبار كومبس، فقر دم انحلائي |
| حاصرات المقعد Reserpine | احتباس الملح والماء | هبوط ضغط انتصابي، إمساك، رؤية مشوشة. |
| جرعة منخفضة Guanethidine | طفيفة | سوء وظيفة جنسية، إسهال، احتقان أنفي، تركيز، اكتئاب |
| حاصرات α_1 | احتباس الملح والماء، تسرع | هبوط ضغط انتصابي، سوء وظيفة جنسية |
| الاصطفائية | قلب طفيف | هبوط ضغط انتصابي (فقط في الجرعات القليلة الأولى) |
| حاصرات بيتا | طفيفة | اضطرابات في النوم، تركيز، سوء وظيفة جنسية، اضطرابات قلبية، ريو |
| الموسعات الوعائية Hydralazine | احتباس الملح والماء، تسرع | المتلازمة الشبيهة بالذئب (لكن من دون تأثيرات كلوية) |
| Minoxidil | احتباس واضح للملح والماء، تسرع قلب واضح جداً | شعرانية، انصباب تاموي |
| Nifedipine | احتباس طفيف للملح والماء | إمساك، اضطرابات قلبية، تبيغ Flushing |
| Nitroprusside | احتباس الملح والماء | التسمم بالسايانيد (حيث يتحرر CN ⁻) |
| مضادات الأنجيوتنسين مثبطات ACE (مثل captopril) | طفيفة | سعال، أذية كلوية فيما لو كان هناك داء كلوي عند المريض، وأذية كلوية عند الجنين |
| حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II (مثل losartan) | طفيفة | أذية كلوية فيما لو كان هناك داء كلوي عند المريض، وأذية كلوية عند الجنين |

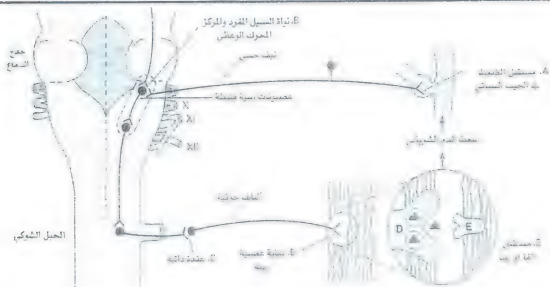
B. الأدوية المؤثرة على CNS: إن المقلدات الاصطناعية لمستقبلات ألفا 2 (مثل الكلونيدين والمثيل دوبا) تسبب تناقصاً في فعالية الجهاز الودي عبر آلية تتطوي على تفعيل مستقبلات α_2 في CNS. وتدخل هذه الأدوية بسهولة إلى CNS بعد إعطائها فموياً. وإن المثيل دوبا هو النمط الرئيسي لهذه الأدوية؛ وهو يتحول إلى مثيل نور اينفرين في الدماغ. وإن كلاً من الكلونيدين والمثيل دوبا يخفضان ضغط الدم عبر إنقاص النتاج القلبي، والمقاومة الوعائية، أو كلاهما معاً. وإن استجابة المعاوضة الرئيسية هي احتباس الملح والماء. وإن الإيقاف المفاجئ للكلونيدين يسبب حرط تؤثر شرياني ارتدادي، والذي قد يكون شديداً جداً. ويمكن السيطرة على هذا الزيادة الارتدادي في ضغط الدم عبر إعادة إعطاء الكلونيدين أو إعطاء حاصرات ألفا مثل الفنتولامين. ويسبب المثيل دوبا أحياناً تأثيرات سمية مناعية دموية يمكن كشفها بداية عبر كشف التصاق كريات الدم الحمراء في أنبوب الاختبار (إيجابية اختبار كومبس) وهذا يترقى عند بعض المرضى إلى حدوث فقر دم انحلائي. وإن كلا الدوائين يمكن أن يسبب حدوث التركيز ولكن مثيل دوبا أقوى في ذلك.

C. الأدوية الحاصرة للعقد: إن الحاصرات النيكوتينية التي تعمل على العقد (مثل trimethaphan) فعالة جداً إلا أن لها تأثيرات جانبية شديدة ولذلك فقد بطل استعمالها في هذه الأيام. إن الهيكساميثونيوم والتري ميثاهان دواءان خافضان للضغط قويان جداً. وإن الاستجابة المعاوضة الرئيسية هي احتباس الملح. وتعكس التأثيرات السمية عملية حصر الجهاز نظير الودي (تشوش رؤية، إمساك، صعوبة تبلول، سوء وظيفة جنسية) وحصر الجهاز الودي (سوء وظيفة جنسية، هبوط ضغط انتصابي).



الشكل 11-2: الاستجابات المعاوضة لانخفاض ضغط الدم عند معالجة غوط التوتر الشرياني. إن الأسهم ذات الإشارات السالبة تدل على الأدوية المستخدمة للتقليل من الاستجابات المعاوضة.

D. حاصرات النهايات العصبية الودية بعد العقدية: إن الأدوية تستنفذ النهايات العصبية الأدرنجية من مخزونها من النورأدرين (مثل الرززين) أو التي تستنفذ وتحتصر تحرر هذا المخزون (مثل الغوانيثيديين) يمكنها أن تخفض ضغط الدم. وإن أهم استجابة معاوضة هي احتباس الملح. وبالجرعات العالية يكون كلاً من الرززين والغوانيثيديين فعالين جداً إلا أنهما كثيراً ما يسببان تأثيرات جانبية، ولذازال الرززين يستخدم أحياناً بجرعات منخفضة وكمساعدة لأدوية أخرى. أما الغوانيثيديين فهو نادراً ما يستخدم في يومنا هذا. ويدخل الرززين بسهولة إلى CNS، أما الغوانيثيديين فلا-وإن لكل الدوائين مدة تأثير طويلة (أيام إلى أسابيع). وإن أخطر تأثير سمي للرززين هو الاكتئاب السيفوتي. والذي قد يستلزم إيقاف الدواء. إن أهم



الشكل 11-3: القوس الانعكاسي لمستقبلات الضغط ومواقع عمل الأدوية الشالة للودي. تشير الأحرف من A إلى E إلى مواقع عمل المجموعات الفرعية لشالات الودي.

التأثيرات السمية للفوانثيديدين هي هبوط الضغط الانقباضي وسوء الوظيفة الجنسية. يتطلب الفوانثيديدين مضخمة عود النطاق الكاتيكولامين (الانتاناد -1 انظر الشكل 6-2) حتى يصل إلى مكان عمله الواقع داخل الخلية. ولذلك فإن الأدوية التي تثبط هذه المضخة (مثل الكوكازين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات) سوف تتداخل مع عمل الفوانثيديدين.

إن مضخات MAO ذات أهمية في طرح التوتّر الشرياني لأنها تسبب تشنّج ناقل كاذب (octopamine) في النهايات العصبية الودية. مع التقوية وتخفض من ضغط الدم. يتم تشنّج الأوكتوبامين في الموصلات الأدرينية وهذا يشدّ مع تناقص كمية التوتّر ابفرين الموجودة في كل «وصل». ويضمّ كمون الفعل العصبي الطبيعي بتحرير هذا الناقل الكاذب الضعيف جنساً إلى جنب مع التوتّر ابفرين، وهذا ينجم عنه تناقص في الاستجابات الوعائية والقلبية. إلا أن الجرعات الكبيرة من المشابهات الودية غير المباشرة (مثل التيرامين الموجودة في الأطعمة المخمرة) يمكن أن تسبب تحرراً لكميات كبيرة من التوتّر ابفرين المخزن وهذا يؤدي إلى هجمة ارتفاع توتّر شرياني. ونظراً لهذا الخطر ولتوافر أدوية أفضل من مضخات MAO فإنها لم تعد تستخدم في فرط التوتّر الشرياني، إلا أنها لازالت تستخدم في علاج الحالات الشديدة من الاكتئاب.

E. حاصرات المستقبلات الأدرينية: إن الحاصرات الاصطناعية لمستقبلات ألفا (مثل البرازوسين) وحاصرات بيتا (مثل البروبرانولول) من خافضات الضغط الفعالة. وتقوم حاصرات ألفا بتخفيف المقاومة الوعائية والعود الوريدي. أما حاصرات ألفا غير الاصطناعية (فتولامين، فينوكسي بنزامين) فهي غير مفيدة في علاج فرط التوتّر الشرياني المزمن وذلك يعود للاستجابات المعاكسة الشديدة وخاصة تسرع القلب. وإن الحاصرات الاصطناعية لمستقبلات ألفا ليس لها تقريباً التأثيرات الجانبية الشديدة التي تسببها حاصرات ألفا غير الاصطناعية ومالات الودية العاملة على النهايات العصبية بعد المقيدة. تقوم حاصرات بيتا في بداية إعطائها بإحداث انخفاض في إنتاج التلب، إلا أنها وبعد أيام قليلة تقوم أيضاً بتفويض المقاومة الوعائية. إن هذا التأثير الأخير قد ينجم عن انخفاض مستويات الأنجيوتنسين (حيث أن حاصرات بيتا تقوم بتفويض تحوّل الأنجيوتنسين من الكالدة). وإن حاصرات بيتا هي من بين أكثر خافضات الضغط استخداماً. ويتفرّق استعمال حاصرات بيتا مع ارتفاع طفيف في تركيز LDL وثلثيات الفليسيريد وتناقص مستويات HDL في الدم. أما التأثيرات الجانبية الأخرى التي يمكن أن تحدث فهي مذكورة في الجدول 11-2.

الموسعات الوعائية

إن الأدوية التي توسع الأوعية الدموية عبر تأثيرها المباشر على الخلايا العضلية عبر آليات غير ذاتية تفيد علاج العديد من مرضى ارتفاع التوتّر الشرياني. وهناك ثلاثة آليات رئيسية تعمل بواسطتها الموسعات الوعائية: تحرر أكسيد النتريك، فتح قنوات البوتاسيوم (وهذا يؤدي إلى فرط استقطاب)، وحصر قنوات الكالسيوم (الجدول 11-3). ولبعض هذه الموسعات استجابات معاكسة واضحة الأثر (خاصة المبردازين والمينوكسيديل) وهي تشمل انخفاض الملح وتسرع القلب (جدول 11-2).

A. Minoxidil و Hydralazine: هذين الموسعين الوعائيين القديمين تأثيراً على الشريينات يفيق تأثيرها على الأوردة. وهي فعالة بعد إعطائها فورياً ومناسبة للعلاج المأمن. ويندو إن الهيدرازين يعمل على تحرير أكسيد النتريك إلا أنه نادراً ما يستخدم بجرعات عالية بسبب تأثيراته الجانبية وهذا ما يحد من كفاءته. وتشمل تأثيراته الجانبية على المستجابات المعاكسة (تسرع القلب، احتباس الملح والماء؛ جدول 11-2)، والذئب الحمامي الدوائي والذي يتراجع بعد إيقاف الدواء. لكن هذه التأثيرات غير شائعة عندما لا تتجاوز جرعته 200 ملغ/يوم. أما المينوكسيديل فهو ذو كفاءة عالية وبالتالي فهو يدرّج لعلاج ارتفاع التوتّر الشرياني الشديد. إن المينوكسيديل عبارة عن طليعة دواء (Prodrug؛ وإن مشتقها (مسلط المينوكسيديل) هو عبارة عن سائل انقباض البوتاسيوم ويسبب حدوث فرط استقطاب وارتفاع الفضلات المساء للأوعية. إن التأثيرات الجانبية للمينوكسيديل تشمل على حدوث استجابات معاكسة شديدة (الجدول 11-2، الشكل 11-2)، شمرانية، واضطرابات في التنفس.

جدول 11-3: آليات عمل الموسعات الوعائية

| آلية العمل | أمثلة |
|-------------------------------|------------------------------|
| تحرر أكسيد النتريك | نيتروبروسايد، هيدرازين |
| فرط استقطاب العضلات المساء | مستقلب المينوكسيديل (مسلط) |
| عبر إزدياد التقوية البوتاسيوم | المينوكسيديل، ديازوكسيد |
| انقاص دخول الكالسيوم | فيراباميل، دلتازيم، فيفديدين |

2. مضاعفات شذوئية التسميم: إلى سُمُومات أخطر أهمية الكالسيوم (مثل كلفيديني، والفوراباميل، والدلفازيم) هي مضاعفات وعائية الفعالة عندما يعطى بجرعة عالية. كما أنها ضامة للاستئصال المزمن في علاج فرط التوتر الشرياني بأي شدة كان، كما تتأثر أيضاً العديد من سُمُومات الهادي هيدروبيديين المقلدة للثديين. ونظراً لأن لحاصرات أوعية الكلس استجابات معاكسة أقل فإنها تفضل على الهيدرازين والميثوكسيديل. ولقد درست آلية تأثيرها وتأثيراتها الجانبية بتأثير أكثر في الفصل 12.

C. **Diazoxide و Nitroprusside**: نستخدم عدة المسمات الوعائية الجهازية في الحالات الاستعاجية لارتفاع ضغط الدم. وإن النتروبروسايد هو دواء قصير مدة التأثير (تبلغ مدة تأثيره بضعة دقائق) ويجب أن يتم تعريبه بشكل مستمر. وتشتمل آلية عمل الدواء على تحرير أكسيد النتر (من جزئي الدواء نفسه وليس من البطانة الوعائية). وهذا يحفز الفواليديل سينكلاز ويزيد تركيز cGMP في العضلات الملساء. وتشتمل التأثيرات الجانبية للنتروبروسايد على عيوب الضغط، تسرع القلب، وفي حال استمر تعريبه على مدى عدة أيام فإنه يحدث تراكم الشوارد السيانيد أو الثيومينات في الدم.

يعطى diazoxide كدفعات وريدية وتبلغ مدة تأثيره عدة ساعات. ويقوم الديازوكسايد بفتح آتية انيوتاسيوم مما يؤدي إلى فرط استقطاب، وارتخاء العضلات الملساء. كما ينقص هذا الدواء أيضاً من تحرر الأنسولين ويمكن استخدامه لعلاج نقص سكر الدم الناتج عن الأورام المفرزة للأنسولين. وتشتمل التأثيرات الجانبية للديازوكسايد على عيوب الضغط، فرط سكر الدم، واحتباس الملح والماء.

مضاعفات الأنجيوتانسين

إن المجموعتان الرئيسيتان لمضاعفات الأنجيوتانسين هما مضطبات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II. من مضطبات ACE (مثل الكابتوبريل) هي المجموعة الأكثر استخداماً. وتقوم مضطبات ACE بتثبيط الأنزيم الذي يعرف بعدة أسماء هي الأنزيم المحول للأنجيوتانسين، **Angiotensin converting enzyme** (ACE)، ويثبيل داي بيتيداز، والنتيجة هي تناقص المستويات الدموية من الأنجيوتانسين II والألدوستيرون. ويرجع أيضاً في المسمات الوعائية داخلية المنشأ من عائلة الفلكتين (فرادي كيناز، شكل II-4). وتتسبب مضطبات ACE بعمل مضاد لسدود التأثيرات الجانبية الخطيرة عندما تسبب بالدرجات العادية والاستجابات المعززة التي تسبب مع إعطائها بجرعة أعلى (جدول 1-21). وبمقتضى التأثيرات الجانبية الشائعة (سواء في السعال، 30% من المرضى)، آذية مرضية عند بعض المرضى الحساسين مسبقاً لدواء في الأوعية الدموية (على الرغم من أن هذه الأدوية تسمى كلية المرضى السكري)، وآذية شبيهة عند الجنين، ويعتبر استخدام هذه الأدوية شديداً استثنائياً، فقط عند الحاجة.

من المضاعفات الشائعة من مضطبات الأنجيوتانسين وهي حاصرات المستقبل، مثل مضطبات الأدوية الفعالة ضعياً وهي: **losartan** وبمقتضى هذه الأدوية العديدة إضافة إلى دواء سبازي أقدم منها هو **valsartan** والذي يثبيل تناقصياً الأنجيوتانسين II عند مستقبله **AT₁** (إن السارالازين غير مقلد جزيء وهو يستخدم فقط في الأبحاث). أما **valsartan** و **losartan** والكافيسارتان وغيرهما من الثلاث فجميعها أن لها فعالية في تخفيض الضغط لتأثير شائعة مضطبات ACE كما أنها تتميز فعالية بأن إعطائها لسعال أقل بكثير. إلا أنها تسبب تأثيرات سامة على كلية الجنين تشبه تأثيرات مضطبات ACE وبذلك فإن استخدامها في الحوامل مستثنى.

جدول 1-21: مضاعفات الأنجيوتانسين (موسم وعائلته) 100



تخفض هذه الأدوية من مستويات الألدوستيرون (لأن الأندجيوإتسينس هو من أهم منبهات تحرير الألدوستيرون) وتسبب احتباس البوتاسيوم. ويمكن أن يكون تراكم البوتاسيوم كبيراً، وخاصة إذا ما كان لدى المريض سوء وظيفة كلوية، أو كان يتناول غذاء كثير البوتاسيوم، أو يأخذ أدوية أخرى تعمل على حفظ البوتاسيوم مثل المدرات "الحافظة للبوتاسيوم". ويمكن أن تصل تراكيز البوتاسيوم إلى مستويات سامة في مثل هذه الظروف.

مهارة حفظية: الاستجابات المعاوضة لخافضات الضغط

(انظر الفصل 6)

سوف نلاحظ حدوث استجابات قلبية وكلى لدى استخدامنا للهيدرازين، بجرعات متوسطة لمدة عدة أسابيع. والمطلوب هو التحديد الدقيق للآليات والبنى المسؤولة عن هذه الاستجابات. الجواب في آخر هذا الفصل.

الاستعمالات السريرية لخافضات الضغط

A. "المعالجة المتدرجة" Stepped care: إن معالجة فرط التوتر الشرياني عملية معقدة لأن هذا المرض يبقى لا عرضياً حتى مرحلة متقدمة جداً ولأن الأدوية المستخدمة مكلفة وتسبب في بعض الأحيان استجابات معاوضة هامة وتأثيرات جانبية معتبرة. إلا أنه يمكننا أن نخفض التأثيرات الجانبية وجعل الاستجابات المعاوضة في حدها الأدنى عبر استخدام عدة أدوية بجرعات منخفضة. وعادة ما تستخدم هذه الطريقة عند مرضى فرط التوتر الشرياني الشديد. وعادة ما يتم إضافة الأدوية إلى النظام العلاجي للمريض بصورة متدرجة حيث يتم اختيار الدواء الذي تتم إضافته من مجموعة مختلفة حتى تتحقق السيطرة على ضغط الدم. وتشتمل الخطوات الاعتيادية على (1) التغييرات على نمط الحياة مثل تحديد كمية الملح المتناولة وتخفيض الوزن (2) المدرات (3) شالات الودي (4) الموسعات الوعائية (5) مثبطات ACE. إن قدرة الأدوية في الخطوات 2 و3 للسيطرة على الاستجابات المعاوضة المحدثة بالأدوية الأخرى يجب أن تتم ملاحظتها (مثلاً بخفض البروبرانولول من تسرع القلب المحدث بالهيدرازين). ولذلك، فإن الجمع العقائلي للأدوية يعمل على إنقاص التأثيرات الجانبية إلى أدنى حد وفي نفس الوقت يجمع لنا كل التأثيرات العلاجية المفيدة بل حتى أننا قد نحصل على تأثيرات علاجية تفوق في فائدتها مجرد الجمع بين تأثيرات هذه الأدوية.

B. المعالجة بدواء وحيد: لقد وجدت الدراسات السريرية الكبيرة إن العديد من المرضى يستجيبون بشكل جيد على دواء واحد (مثل حاصرة قناة الكلس، أو حاصر ألفا). ولقد أصبحت هذه الطريقة في معالجة فرط التوتر الخفيف والمتوسط أكثر شعبية من طريقة المعالجة المتدرجة وذلك بسبب بساطتها والزام المريض بها أكثر والانخفاض النسبي للتأثيرات الجانبية (عند استخدام الأدوية الحديثة).

C. العمر والعرق Ethnicity: يستجيب المرضى المسنون من كل الأعراق إلى المدرات وحاصرات بيتا بشكل أفضل من مثبطات ACE. كما ويستجيب السود من كل الأعمار إلى المدرات وحاصرات قنوات الكلسيوم بشكل أفضل من استجاباتهم إلى مثبطات ACE.

D. فرط التوتر الشرياني الخبيث: إن فرط التوتر الشرياني الخبيث هو طور متسارع لفرط التوتر الشرياني الشديد مترافقاً مع الارتشاع المستمر لضغط الدم والترقي المتسارع لأذية الأوعية والأعضاء الانتهازية، ويمكن أن يدلنا على هذه الحالة حدوث تدهور في الوظيفة الكلوية، أو اعتلال دماغي، أو نزوف في الشبكية أو خناق صدر، سكتة دماغية، أو احتشاء عضلة قلبية. ويجب اعتبار فرط التوتر الشرياني الخبيث حالة إسعافية ومعالجتها إسعافياً في المستشفى. وتستخدم الموسعات الوعائية القوية (نتروبروسايد أو ديازوكسايد) بالاشتراك مع المدرات (فيوروسمايد) وحاصرات بيتا لتخفيض ضغط الدم فوراً إلى المجال 140-160 / 90-110 ملم ز (خلال ساعات قليلة). ومن ثم يصار إلى تخفيض ضغط الدم إلى مستويات أدنى ولكن ببطء أكبر.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ويجب معرفة المتغيرات الرئيسية بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض. ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| المجموعات | الأنماط الرئيسية | المشابهات الرئيسية | أدوية هامة أخرى |
|---|---|---------------------------------|-----------------|
| المددرات | الثيازيدات أو مدرات العروة، انظر الفصل 15 | | |
| شالات الودي | | | |
| مضخات الجليكوسيدات الفجرا لزوم (يقلل المبيات استخدامها) | | | |
| الأدوية المؤثرة على CNS | Clonidine, methyldopa | | |
| حاصرات العقد | Hexamethonium | Trimethaphan | |
| حاصرات العصبون ما بعد العقدة | Reserpine, guanethidine | | |
| حاصرات المستقبل | Prazosin, propranolol | انظر الفصل 10 | |
| الموسعات الوعائية | Hydralazine, nifedipine, nitroglycerine | Minoxidil, verapamil, diazoxide | |
| مضادات الأنجيوتنسين | Captopril | Enalapril وغيرها | |
| حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II | Losartan | Valsartan, saralasin وغيرها | |

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بيجابية أو متعمات للعبارة، اختر جواباً فقط أو متم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

- صديقك يعاني من ارتفاع شديد جداً في ضغط الدم، وقد سألك عن دواء يريد طبيبه أن يصفه له. ولقد أخبر الطبيب صديقك بأن هذا الدواء يترافق مع تسرع في القلب واحتباس السوائل (قد يكون شديداً) وازدياد في نمو الشعر. أي مما سيأتي هو الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون هو الدواء الذي وصفه صديقك؟
 (A) Captopril (B) Guanethidine (C) Minoxidil (D) Prazosin (E) Propranolol
- لقد أخبرتك عائلة المريض بأنه كان مكتئباً بسبب فرط التوتر الشرياني. كل مما سيأتي يمكن أن يسبب تباطؤ سرعة القلب ما عدا
 (A) Clonidine (B) Guanethidine (C) Hydralazine (D) Propranolol (E) Reserpine
- لدى مقارنة المثل دوبا مع الفوانيثيدين، فأي من العبارات التالية صحيح؟
 (A) إن الفوانيثيدين (ولكن ليس المثل دوبا) يسبب احتباس الملح والماء إذا ما استخدم بمفرده
 (B) يسبب الفوانيثيدين تأثيرات جانبية أقل على CNS (مثل الترنين) مما يسببه المثل دوبا.
 (C) يسبب الفوانيثيدين تأثيرات جانبية مناعية (مثل فقر الدم الانحلالي) أكثر من المثل دوبا.
 (D) إن الفوانيثيدين أقل كفاءة من المثل دوبا في معالجة فرط التوتر الشرياني الشديد
 (E) يسبب المثل دوبا هبوط ضغط انتصابي أكثر من الفوانيثيدين.
- أي مما سيأتي هي من مميزات الكابتوبريل والإنالابريل؟
 (A) يحصر الأنجيوتنسين II عند مستقبله بشكل تنافسي
 (B) يقلل من تركيز الأنجيوتنسين II في الدم
 (C) يقلل تركيز الرينين في الدم
 (D) يزيد من الصوديوم ويقلل من البوتاسيوم في الدم
 (E) يقلل من الصوديوم ويزيد من البوتاسيوم في البول
- تم قبول مريض إلى قسم أمراض الدم لإصابته بفقر دم انحلالي متوسط الشدة. وبعد إجراء الدراسات الشاملة، فإن الشيء الوحيد الإيجابي كان قصة استعمال خافض ضغط لمدة عدة شهور إن السبيل الأكثر احتمالاً لهذا الاضطراب الدموي هو

- Atenolol (A)
Captopril (B)
Hydralazine (C)
Methyldopa (D)
Minoxidil (E)
6. إن هبوط الضغط الانتصابي هو تأثير جانبي شائع لأي من الأدوية التالية؟
(A) مثبطات ACE
(B) حاصرات مستقبل ألفا
(C) موسعات الشريينات
(D) حاصرات مستقبلات بيتا 1 الاصطناعية
(E) حاصرات مستقبلات بيتا غير الاصطناعية
7. جاك زائر من مدينة أخرى إلى عيادتك مشتكياً من سعال مستمر. وهو يعاني من الداء الشعري وذروك التوتر الشرياني ولقد بدأ باستخدام خافض ضغط مختلف منذ مدة وجيزة.
إن السبب الأكثر احتمالاً لهذا السعال هو
(A) Enalapril
(B) Losartan
(C) Minoxidil
(D) Propranolol
(E) Verapamil
8. أي مما سيأتي هو تأثير مهم للدواء المذكور؟
(A) التسمم بالسيانيد لدى استخدام الهيدراالازين
(B) فرط سكر الدم مع استخدام الديازوكسيد
(C) الذآب الحمامي باستخدام النتروبيروسياد
(D) اضطرابات في التامور مع استخدام الفيراباميل
(E) انخفاض نتاج القلب أو حصار أذيني بطيني مع استخدام المينوكسيديل
9. تبدي المقارنة بين البرازوسين والبروبرانولول أن
(A) كلاهما يخفض نتاج القلب
(B) كلاهما يخفض إفراز الرينين
(C) كلاهما يزيد سرعة القلب
(D) كلاهما يزيد الفعالية الودية
(E) كلاهما يسببان هبوط ضغط انتصابي
10. إن الرزوزين هو قلويد مشتق من جذور *Rauwolfia serpentina*. وهو
(A) يمكن أن يستخدم للسيطرة على فرط سكر الدم
(B) يمكن أن يسبب اكتئاباً شديداً
(C) يمكن أن يقلل من مفرزات وحركة السبيل المعدي المعوي
(D) ليس له أي تأثيرات قلبية
(E) غالباً ما يسبب ازدياد انكماش في سرعة القلب
11. أي مما سيأتي يستخدم في ارتفاع التوتر الشرياني الشديد الإسعافي؛ وقد سبب شائون خطيرة، ويجب أن يستخدم بالتسريب الوريدي؟
(A) Captopril
(B) Cocaine
(C) Diazoxide
(D) Guanethidine
(E) Hydralazine
(F) Minoxidil
(G) Nifedipine
(H) Nitroprusside
(I) Propranolol
(J) Vesamicol
(K) Reserpine
12. أي مما سيأتي ليس طليعة دواء يعمل عبر فتحه لأقنية البوتاسيوم؟
(A) Captopril
(B) Cocaine
(C) Diazoxide
(D) Guanethidine
(E) Hydralazine
(F) Minoxidil

- Nifedipine (G)
- Nitroprusside (H)
- Prazosin (I)
- Propranolol (J)
- Reserpine (K)
- Vesamicol (L)

13. أي مما سيأتي هو حاصر للنهاية العصبية بعد العقدية وليس له تأثيرات مهمة على CNS؟

- Captopril (A)
- Cocaine (B)
- Diazoxide (C)
- Guanethidine (D)
- Hydralazine (E)
- Minoxidil (F)
- Nifedipine (G)
- Nitroprusside (H)
- Propranolol (I)
- Propranolol (J)
- Reserpine (K)
- Vesamicol (L)

14. يتم باختبار خيار واحد يوافق أكثر ما يمكن العبارة المرقمة. يمكن لكل اختبار أن يتم اختياره مرة أو أكثر أو أن لا يتم اختياره مطلقاً.

الأمثلة 14-15:

- Captopril (A)
- Cocaine (B)
- Diazoxide (C)
- Guanethidine (D)
- Hydralazine (E)
- Minoxidil (F)
- Nifedipine (G)
- Nitroprusside (H)
- Prazosin (I)
- Propranolol (J)
- Reserpine (K)
- Vesamicol (L)

1. دواء يمكن أن يسبب أذية كبيرة عند الجنين معاً أو أعطى أثناء الحمل.

2. دواء يتداخل مع عمل الفلوانثيدين.

الإجابات:

1. إن سرعة القلب الملحوظ وانخفاض السوائل هما امتحانان معاوية شائعان عادة ما يشيران عند استخدام الموسعات الوعائية القوية. وإن حقيقة أن الدواء المجهول يزيد أيضاً من نمو الشعر، يشير بقوة إلى أنه الفلوكسيتيد.

2. باستثناء حاصرات ألفا، فإن استخدام أي من شالات البريني يعزى إلى تأثيرات جانبية من شأنه أن يسبب دماً في القلب، وعلى التقيض من ذلك فإن أي موسع وعائي يمكنه أن يسبب تسرعاً في القلب ولن يسبب بأي حال من الأحوال تباطؤاً في القلب. إنهم إذاً كان أيضاً شالاً للودي أو حاصراً للأقنية التشنجية. الجواب هو (C).

3. يسبب الفلوانثيدين العديد من التأثيرات الجانبية المحتملة إلا أنه يتورج بشكل ضعيف إلى داخل CNS مما يجعله بريء نسبياً من التأثيرات على CNS. الجواب هو (B).

4. تعمل «محفزات الأنزيم القالب هذه على الأنزيم، وليس على مستقبل الأنجيوتانسين. ويمكن لمستوى الرينين في البلازما أن يرتفع نتيجة للاستجابة المباشرة لانخفاض الأنجيوتانسين II. الجواب هو (B).

إن المثل دوبا هو الوحيد من بين خفضات الضغط الذي يترافق مع هز دم انصلاحي (عادة ما يسبق بإيجابية اختبار كومبس). كما يترافق الهيدروالازين أيضاً مع تأثيرات سمية مناعية ذاتية autoimmune، إلا أنها يأخذ شكل المتلازمة الشبيهة بالذئب وما يصاحبها من طفح الفراشة، حمى، الالتهاب العظمي، ومضاد للنوى. الجواب هو (D).

6. عادة ما ينجم هبوط الضغط الانقباضي عن التجمع الوريدي، ويمكن منع حدوث التجمع الوريدي بتفصيل مستقبلات ألفا. الجواب هو (B).
7. إن السعال المزمن هو من التأثيرات الجانبية الشائعة لمثبطات ACE. ويمكن التخفيف من حدوثه لو سبقت هذه الأدوية باستخدام الأسبرين. ومن الشائع جداً استخدام هذه الأدوية في الداء السكري. أما حاصرات الأنجيوتنسين II مثل اللوسارتان والفالسارتان فإن إحداثها للسعال أقل بكثير من مثبطات ACE إلا أنها تسبب أذية كلوية عند الجنين. الجواب هو (A).
8. يمكن للديازوكسايد أن يسبب فرط سكر الدم، وهو يستخدم أحياناً لعلاج نقص سكر الدم وذلك كونه يثبط تحرر الأنسولين. الجواب هو (B).
9. يمكن للبروبرانولول (ولكن ليس البرازوسين) أن يخفض نتاج القلب. ويمكن للبرازوسين أن يزيد من إفراز الرينين (وهي استجابة معاوضة)، إلا أن حاصرات بيتا تثبط من إفرازه عبر الكلية. ويمكن لكلا الدوائين عبر تخفيضهما لضغط الدم أن يزيدا من الفعالية الودية المركزية (وهي استجابة معاوضة)، ولا يسبب البروبرانولول هبوط ضغط انتصابي. الجواب هو (D).
10. لا يفيد الرزبين في فرط سكر الدم. ولا يسبب تسرع قلب انعكاسي لأنه يقلل من تحرر الناقل الودي في القلب والأوعية. ويمكن لهذا الدواء أن يسبب اكتئاباً شديداً وميول انتحارية. الجواب هو (B).
11. إن الديازوكسايد والتترويسايد (تادراً) النيفيديين هي الأدوية المستخدمة في الحالات الإسماعية لفرط التوتر الشرياني من بين أدوية القائمة. وإن للديازوكسايد مدة تأثير طويلة وهو يعطى عن طريق حقن متقطعة وليس تسريباً. أما النيفيديين فهو يعطى دائماً تقريباً عن طريق الفم. الجواب هو (H).
12. إن الديازوكسايد كما ذكرنا هو فاتح لأقنية البوتاسيوم، كما أن سلفات المينوكسيديل (وهو مستقبل للمينوكسيديل) يعمل أيضاً عبر هذه الآلية. والجواب هو (C).
13. إن كلا من الرزبين والفوانيثيدين من شالات الودي التي تعمل على النهاية العصبية الودية بعد العقدية. ويدخل الرزبين إلى CNS بسهولة ويسبب تأثيرات سمية هامة على CNS. أما الفوانيثيدين فهو ذو قطبية عالية تجعل من عبوره للحاجز الدماغي الدموي أمراً عسيراً وهو مجرد تقريباً من التأثيرات السمية المركزية. الجواب هو (D).
14. يمكن لجميع مثبطات ACE أن تسبب أذية كلوية عند مريض لديه أصلاً داء وعائي كلوي وأيضاً عند الجنين في طور التطور. (ويبدو أن لحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II تأثيرات سمية كلوية مشابهة). الجواب هو (A).
15. يجب أن يتم نقل الفوانيثيدين إلى النهاية العصبية الأدرنرجية حتى يمارس تأثيراته. ويمكن للكوكائين أن يحصر عود النقااط الحامل. الجواب هو (B).

جواب الماهرة الحفظية: الاستجابات المعاوضة لخفضات الضغط

(انظر الفصل 6)

إن الاستجابات المعاوضة لإعطاء الهدر الأذين هي تسرع القلب واحتباس الملح والماء. وتولد هذه الاستجابات عبر آليات مستقبلات الضغط والرئين. أنجيوتنسين. ألدوسترون المخصصة في الشكل 4-6. وإن القسم الحركي للاستجابة الودية تتألف من التنبيه القادم من المركز الوعائي المحرك إلى القلب والأوعية. كما هو مبين في الشكل 11-3. ويجدر بك أن تكون قادراً على رسم هذه الأشكال من الذاكرة.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح الآلية الإمبراضية للحنثاق الجهدي والحنثاق الوعائي التشنجي.
- تدوين العوامل الرئيسية المحددة لاستهلاك العضلة القلبية للأوكسجين.
- تدوين استراتيجيات تفريغ الألم الخنثاقي.
- مقارنة التأثيرات العلاجية والجانبية للنترات وحاصرات بيتا وحاصرات أكتية الكلسيوم عند استخدامها لعلاج خنثاق الصدر.
- شرح سبب كون المشاركة بين النترات وحاصر بيتا أو حاصر للكلسيوم، أكثر فعالية من أي من هذه الأدوية فيما لو استعمال بمفرده.
- تفسير الخطوة الكامنة من مشاركة النترات مع السيلدينافيل.
- مقارنة تأثيرات العلاج الدوائي والعلاجي الجراحي لخنثاق الصدر.

تعلم التعاريف التالية:

جدول 12-1: تعاريف

| المصطلح | التعريف |
|--|--|
| الحنثاق الجهدي، الخنثاق الكلاميكي، خنثاق التصلب العمدي | يبدأ من ألم خنثاقي ← حتى الإنسداد العصيدي غير العكوس في الشرايين الإكليلية |
| الحنثاق الوعائي التشنجي، الخنثاق المتفابر، خنثاق برنزييتال | خنثاق يحدث بسبب تشنج عكوس في الأوعية الإكليلية |
| موسم إكليلي | اسم قديم ومفهوم للأدوية المفيدة في معالجة خنثاق الصدر. حيث أن الأدوية التي تفرج الألم الخنثاقي لا تعمل أساساً على توسيع الأوعية الإكليلية؛ كما أن بعض الموسعات الإكليلية القوية غير فعالة في الخنثاق |
| موسم وريدي | دواء يوسع الأوردة بشكل انتقائي. مثل النثروغليسرين |
| «داء يوم الاثنين» | داء صناعي. ينجم عن التعرض الأسبوعي إلى تراكم موسمه للأوعية من النترات العضوية في مكان العمل؛ وهو يتظاهر بضداع، دوار، وتسرع القلب أيام الاثنين (أول يوم في الأسبوع بعد العطلة)، ومن ثم يحدث التحمل خلال بقية أيام الأسبوع |
| تحمل النترات، نقص في المناعة | ضيق تأثير النترات كموسم وريدي عندما يطول التعرض له |
| الحنثاق الغير مستقر | الازدياد السريع الترقفي في قوالب وشدة هجمات الخنثاق، وخاصة حدوث الألم في وضعية الراحة؛ وهي عادة ما تنشأ بحدوث احتشاء عضلة قلبية وشيك |
| الحمل القلبي Preload | ضغط امتلاء القلب، وهو يحدد طول وتوتر الليف في وضعية نهاية الانقباض |
| الحمل البعدي Afterload | المقاومة الخشخ حزم الشريية، وهو يتحدد تبعاً لضغط الدم الشرياني ومدى مقاومة الشرايين |
| توتر الليف العضلي القلبي | القوة المنتجة من قبل الألياف العضلة القلبية، وخاصة الألياف البطينية في أي وقت، وهو من العوامل الرئيسية التي تحدد الحاجة للأدوية |
| الجداء المضاعف | هو جداء سرعة القلب في ضغط الدم الانقباضي؛ فهو قيمة تقريبية لعمل القلب |
| إعادة توعية العضلة القلبية | هو تدخل ميكانيكي يصف إلى تحسين إقبال O ₂ إلى العضلة القلبية عبر عملية الراب الوعائي أو زرع المجازة |

الآلية الإمراضية لخلق الصدر

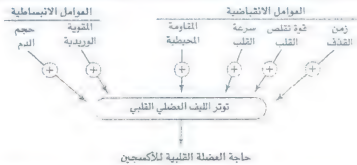
يشير خلخ الصدر إلى الألم الخفائي أو الضاغط والذي عادة ما يتوضع خلف القص إلا أنه قد يوجد أحياناً في العنق أو الكتف أو الشرسوف إن الأدوية المستخدمة في الخلق موجودة في الشكل 12-1.

- A. أنماط خلخ الصدر: هناك ثلاثة أشكال رئيسية من خلخ الصدر العرضي.
 1. خلخ التصلب العصيدي: يعرف خلخ التصلب العصيدي أيضاً باسم الخلق الجهدي أو الخلق الكلاسيكي. وهو يترافق مع نوبات عصبية تسد بشكل جزئي واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية. وعندما يزداد عمل القلب (كما في أثناء التمرين مثلاً) فإن نقص الجريان الناجم عن الانسداد يسبب تراكم المستقبلات الحمضية وتغيرات أقبارية تنبه النهايات الألية للعضلة القلبية. وعادة ما تؤدي الراحة إلى تفرج سريع للألم خلال دقائق قليلة. ويشكل خلخ التصلب العصيدي حوالي 90% من حالات الخلق ويمكن أن تستمر لسنوات مع تغيير بسيط فقط في الأعراض (وذلك يعتمد على سرعة ترقى العصيدية). ولكن مع ذلك، يمكن للخلق الجهدي أن يتفاقم إلى خلق غير مستقر.
 2. خلخ التشنج الوعائي Vasospastic angina: يعرف خلخ التشنج الوعائي أيضاً باسم خلخ الراحة، أو الخلق المتناوب، أو خلق برينزمتال. وهو ينطوي على حدوث تشنج عكوس في الأوعية الإكليلية، وهذا يحدث عادة في مكان لويحة تصلب عصيدي، ويمكن للتشنج أن يحدث في أي وقت وحتى خلال النوم، كما ويمكن لخلق التشنج الوعائي أن يتفاقم إلى خلق غير مستقر.
 3. الخلق غير المستقر: يعرف الخلق غير المستقر أو الخلق المتصاعد angina crescendo أيضاً باسم المتلازمة الإكليلية الحادة، وهو يتميز بزيادة تواتر وشدة الهجمات. تنجم النوبات متكررة من تناقص الجريان الإكليلي الناجم عن اجتماع كل من اللويحات العصيدية وتكدس الصفائح في منطقة اللويحات المتفرقة والتشنج الوعائي. ويعتقد أن الخلق غير المستقر يسبق مباشرة حدوثه احتشاء العضلة القلبية وهو لذلك يعالج كحالة إسعافية.

- B. العوامل المحددة لحاجة العضلة القلبية من الأكسجين: يعتمد العلاج الدوائي لنقص التروية الإكليلية على العوامل الفيزيولوجية التي تتحكم بحاجة العضلة القلبية للأكسجين. وإن من أهم العوامل المحددة لذلك هو توتر الليف العضلي القلبي Myocardial Fiber Tension، أي أنه بزيادة التوتر تزداد الحاجة للأكسجين. وهناك عدة متغيرات تساهم في تحديد توتر الليف (شكل 12-2):
 1. الحمل القبلي: إن الحمل القبلي (ضغط الإملاء الانبساطي) يعتمد على حجم الدم والمقوية الوريدية. ونظراً لأن المقوية الوريدية يتم التحكم بها أساساً عن طريق الفعالية الودية، فإن الفعاليات التي تزيد النشاط الودي عادة ما تزيد الحمل القبلي.
 2. الحمل البعدي: إن الحمل البعدي أو ضغط الدم الشرياني هو أحد العوامل التي تحدد الحاجة للأكسجين في زمن الانقباض. ويعتمد ضغط الدم الشرياني على المقاومة الوعائية المحيطية التي تتحدد تبعاً للنشاط الودي القادم إلى الشريينات.
 3. سرعة القلب: تؤثر سرعة القلب على توتر الليف ولكن بشكل يعتمد أيضاً على زمن الدورة القلبية. حيث أنه لدى وصول القلب لسرعات كبيرة فإن الألياف تقضي وقتاً أطول من الدورة القلبية في زمن الانقباض. كما أن زمن الانبساط يصبح أقصر، ومن المعروف أن زمن الانبساط هو الزمن الذي يحدث فيه الجريان الإكليلي (هالجريان الدموي الإكليلي يكون منخفضاً أو معدوماً خلال زمن الانقباض). وإذا ما ضربنا ضغط الدم الانقباضي في سرعة القلب فإن الجداء الناتج يدعى الناتج المضاعف double product وقيمتها تشير إلى عمل القلب وبالتالي الحاجة للأكسجين. إن الأدوية الفعالة تقلل من الناتج المضاعف عند مرضى خلخ التصلب العصيدي.



الشكل 12-1: المجموعات الفرعية للأدوية المدروسة في هذا الفصل.



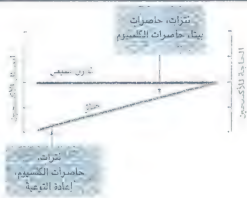
الشكل 12-2: العوامل التي تحدد MVO: حجم الأوكسجين اللازم من قبل القلب في الدقيقة: Minute Volume of Oxygen MVO. وإن كان كلاً من العوامل الانقباضية والانقباضية تساهم في MVO، وإن معظم هذه العوامل تخضع مباشرة للنشاط الودي (المقوية الوريدية، المقاومة المحيطة، سرعة القلب، وقوة تقلص القلب).

4. تقلص القلب: إن قوة تقلص القلب هو من العوامل الانقباضية التي تقع تحت السيطرة المباشرة للنشاط الودي القادم إلى القلب. ويتناسب زمن القذف أثناء انقباض البطين عكسياً مع قوة التقلص لكنه يخضع أيضاً لدى الممانعة للجريان. وإن ازدياد زمن القذف يزيد من الحاجة للأوكسجين.

C. الإستراتيجيات العلاجية: إن الخلل الكامن وراء حدوث الألم الخفافي هو عدم كفاية الأوكسجين الواصل إلى الدوران الإكليلي نسبة لحاجة العضلة القلبية من الأوكسجين. ويمكن تصحيح هذا الخلل بطريقتين: عبر زيادة إيصال الأوكسجين أو عبر إنقاص الحاجة للأوكسجين (شكل 12-3). وتشتمل المعالجة الدوائية على النترات، حاصرات الكلسيوم، وحاصرات بيتا. وإن المجموعات الثلاثة من تلك الأدوية تخفف من الحاجة للأوكسجين في خفاق النقص العصيدي، كما يمكن أيضاً للنترات وحاصرات أكتية الكلسيوم (ولكن ليس حاصرات بيتا) أن تزيد من إيصال الأوكسجين عبر إنقاص التشنج الوعائي إلا أن هذا يحدث فقط في خفاق تشنج الأوعية. وتعمل إعادة توصية العضلة القلبية Myocardial revascularization على تصحيح الانسداد الإكليلي إما عبر زرع مجازة bypass grafting أو عبر الراب الوعائي angioplasty (توسيع لمة الوعاء باستخدام قسطار خاص). وتختلف معالجة الخفاق النهر مستقر عن معالجة الخفاق المستقر من حيث أن إجراء الراب الوعائي الماجل هو المعالجة المفضلة عند معظم المرضى وأيضاً من ناحية أخرى فإن التجلط بالصفائح هو الهدف الرئيسي للمعالجة الدوائية. وفي هذه الحالة نستخدم مثبطات الفليكويروتين IIa/IIb الموجود في الصفائح مثل eptifibatide و tirofiban (انظر الفصل 34). وقد يكون النتروغليسرين الوريدي ذو فائدة في بعض الأحيان.

النترات

A. التصنيف والحرثك الدوائية: إن النتروغليسرين (وهو المكون الفعال للديناميت) هو أهم مركبات النترات وهو يتوفر بأشكال تؤمن مدة تأثير تتراوح من 10-20 دقيقة (تحت اللسان) إلى 8-10 ساعات (عبر الجلد) (جدول 12-2). ونظراً لأن علاج الهجمات الحادة والوقاية من الهجمات كلاهما من الجوانب الهامة في العلاج، فإن الحرثك الدوائية لهذه الأشكال المختلفة من النترات تنطوي على أهمية سريرية.



الشكل 12-3: استراتيجيات معالجة خناق الصدر. يتميز الخفاق بانخفاض إيصال الأوكسجين إلى الدوران الإكليلي لمواجهة الحاجة من الأوكسجين. وفي بعض الحالات يمكن تصحيح ذلك عبر زيادة إيصال الأوكسجين (المربع في اليسار: إعادة التوعية أو في حالات التشنج الوعائي العكس: النترات وحاصرات الكلسيوم). إلا أنه في معظم الحالات فإن الأدوية تستخدم بهدف إنقاص الحاجة للأوكسجين (المربع إلى اليمين: النترات، حاصرات بيتا، حاصرات الكلسيوم).

جدول 12-2: الحرائك الدوائية المميزة لكل من الـ nitrate لكل من الـ nitrite والـ nitrate المستخدمة في خناق الصدر.

| التصنيف | مثال | مدة التأثير |
|------------|---|---|
| قصيرة جداً | استنشاق الـ Amylnitrite | 3-5 دقيقة |
| قصيرة | الـ nitroglycerin تحت اللسان أو الإيزوسوربيد دي نثريت | 3-10 دقيقة (إيزوسوربيد دي نثريت تمتلك نصف عمر أطول من النيتروغليسرين) |
| متوسطة | النيتروغليسرين عن طريق الفم أو بطيء التحرر أو الإيزوسوربيد دي نثريت | 4-8 ساعات (غالبية التأثير تنجم عن المستقلبات الفعالة) |
| مديدة | الـ nitroglycerine لصقات جلدية | 8-10 ساعات (تتمتع المستويات الدموية لمدة 24 ساعة، ولكن ظهور التحمل يحدد من مدة التأثير) |

يستقلب النيتروغليسرين (غليسريد تري نثريت) بسرعة في الكبد - يتحول أولاً إلى الـ dinitrate (غليسريد دي نثريت) الذي يبقى محافظاً على تأثيره الموسع للأوعية، ثم يتحول ببطء إلى الـ mononitrate الذي يكون أقل فعالية. بسبب الفعالية الأترومية العالية للكبد، فإن النيتروغليسرين يخضع للاستقلاب بالعبور الأولى بنسبة كبيرة - حوالي 90٪. تنجم فعالية النيتروغليسرين القوي من المستويات العالية من الغليسريد دي نثريت في الدم. وإن غالبية تأثيرات النيتروغليسرين تحت اللسان تنجم بشكل رئيس عن الدواء غير المتغير. تتشابه مستحضرات النترات الأخرى في خصائصها الحرائكية وتأثيراتها الفارماكوديناميكية مع النيتروغليسرين. إن الإيزوسوربيد دي نترات هو مستحضر آخر يستعمل بشكل شائع، ومتوفر للاستعمال تحت اللسان وعن طريق الفم بلمعاً. ويتوفر أيضاً isosorbide mononitrate كدواء مستقل للاستعمال عن طريق الفم. تتوفر أيضاً العديد من مركبات النترات الأخرى للاستعمال عن طريق الفم وهي تمتلك فترة تأثير متوسطة، تشبه بذلك مستحضر النيتروغليسرين (4-6 ساعات). إن الأمل نثريت عبارة عن موسع وعائي سائل طيار سريع التأثير يستعمل انشاقاً في خناق الصدر ولكن نادر ما يستعمل بالوقت الراهن.

B. آلية التأثير: إن إزالة مجموعة النثريت من النترات في خلايا العضلات الملساء يؤدي إلى تحرر أكسيد الأزوت (NO)، الذي يفيه بدوره الفوانيليل سيكلاز، مسبباً ازدياداً في cAMP المرسل الثانوي والذي يؤدي بالتالي إلى ارتخاء العضلات الملساء، وربما ينجم ذلك عن نزاع فسفرة سلسلة الميوزين الخفيفة المضففة. لاحظ أن هذه الآلية تشابه مع آلية عمل النيتروبروسايد (الـ Nitroprusside) (الفصل 11).

C. التأثيرات الجهازية العنقوية:

- 1. القلبية الوعائية:** يؤدي ارتخاء العضلات الملساء إلى توسع وعائي محيطي، الذي ينجم عنه نقص حجم ونتاج القلب وذلك من خلال إنقاصه للحمل القلبي. إن إنقاص الحمل البعدي الناجم عن التوسع الشرياني، قد يساهم بزيادة حجم القذف وبالتالي ينقص حجم القلب. تقترح بعض الدراسات بأن الأوردة أكثر حساسية تجاه الدواء وبشكل أقل الشرايين بينما الشريينات أقلها حساسية. يؤدي التوسع الوعائي الوريدي لنقص حجم القلب الانقباضي ومقوية الليف العضلي القلبي. يؤدي التوسع الشريني إلى تناقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني. هذه التبدلات تؤدي إلى تناقص في مقوية الليف العضلي القلبي وفي استهلاك الكسجين وفي الجداء المضاعف. وهكذا تكون الآلية الرئيسة من فائدة مثل هذه الأدوية في خناق الصدر التشنجي العصيدي تكمن في إنقاص متطلبات العضلة القلبية للأكسجين، والآلية الثانوية - تنجم عن زيادة صبيب الدم الإكليلي عن طريق الأوعية الجانبية في المناطق ناقصة التروية، تبين في خناق الصدر التشنجي الوعائي أن هذه الأدوية تعاكس التشنج الوعائي الإكليلي وتزيد الصبيب الدموي. لا تملك الـ Nitrates تأثيرات مباشرة على عضلة القلب، ولكن قد تسبب تسرع قلب انعكاسي وزيادة قوة تقلص القلب كنتيجة لإنقاص الضغط الشرياني تحت تأثير النيتروغليسرين.
- 2. تأثيرات أخرى:** تعمل الـ Nitrates على ارتخاء العضلات الملساء القصبية وفي السبيل المعدي المعوي والسبيل البولي التناسلي، ولكن هذه التأثيرات صغيرة جداً ولا يمكن أن تكون ذات فائدة سريرية. ينقص التسريب الوريدي للنيتروغليسرين (الذي يستعمل أحياناً في خناق الصدر غير المستقر) من تراض الصفيحات الدموية. ولا تمتلك تأثيرات هامة على الأنسجة الأخرى.

D. الاستعمالات السريرية: كما لوحظ مسبقاً، فإن النيتروغليسرين يتوفر بعدة أشكال صيدلانية (جدول 12-2). إن الشكل القياسي لمعالجة خناق الصدر الحاد هو مضبوطة تحت اللسان، التي تمتلك مدة تأثير 10-20 دقيقة. يمتلك النيتروغليسرين الذي يعطى بلمعاً عن طريق الفم مدة تأثير 4-6 ساعات، بينما تمتلك الأشكال بطيئة التحرر الفموية مدة تأثير أطول (12-2). المستحضرات التي تعطى على شكل لصقات جلدية أو مزاهم يمكن أن تحافظ على مستويات دموية تصل حتى 24 ساعة.

إلا أن التحمل يحدث بعد حوالي 8 ساعات، ومن ثم تتضاءل فعالية الدواء بسرعة بعد ذلك، ولذلك ينصح بأن يتم نزع لصاقات النيتروغليسرين بعد 10-12 ساعة للسماح بمودة الحساسية للدواء.

٤. **التأثيرات الجانبية Nitrites و Nitrates:** إن أشيع التأثيرات الجانبية للنترات nitrates هي الاستجابة الناجمة عن التوسع الوعائي. وتشتمل هذه الاستجابات على تسرع القلب (بسبب تمكس مستقبلات الضغط)، هبوط الضغط الانقباضي (امتداد مباشر للتأثير الموسع للأوردة)، وصداع نابض بسبب توسع الشريان السحائي. تتدخل النترات مع السيلدينافيل sildenafil وهو دواء يستخدم لعلاج سوء الوظيفة الانتصابية وهو يعرف تجارياً باسم فياغرا Viagra . يثبط السيلدينافيل المائل isoform الفوسفودي استيراز. يستقلب cGMP في العضلات الملساء، وإن زيادة cGMP في العضلات الملساء الناعضة يقوم بإرخائها مما يسمح بجرين أكبر للدم وبالتالي انتصاب أطول وأكثر فعالية. كما يحدث هذا التأثير أيضاً في العضلات الملساء الوعائية. ونتيجة لذلك، فإن مشاركة النترات (عبر زيادة إنتاج cGMP) مع السيلدينافيل (عبر إنقاص تخرب cGMP) من شأنه أن يؤدي إلى تناثر فعل الإرخاء لهذين المركبين على العضلات الملساء للأوعية مما قد ينجم عنه هبوط ضغط خطير مع نقص في تروية الأعضاء الهامة.

إن لمركبات النتريت nitrites تأثيرات سمية هامة لأنها تسبب حالة ميتهموغلوبين الدم methemoglobinemia لدى إعطائها بتركيز عالية. إن هذا التأثير نفسه له مفعول الترياق antidotal action في حالة التسمم بالسليانيد (انظر لاحقاً). ولا تسبب مركبات النترات حالة الميتهموغلوبين الدم. ولقد كانت النترات مسؤولة في الماضي عن عدة أمراض منهنية في معامل الذخيرة حيث يكون مكان العمل ملوئاً بشده بهذه المواد الكيميائية الطيارة. وإن أشيع هذه الأمراض كان «داء يوم الاثنين»، أي تناوب حدوث التسمم (خلال أيام العمل) وزوال التسمم (في العطلة الأسبوعية) للفعل الموسع للأوعية وما يرافقه من تسرع قلب وصداع وهذا بسبب حدوث صداع وتسرع قلب ودوار كل يوم اثنين.

F. استخدام مركبات nitrites في علاج التسمم بالسليانيد: تشكل شاردة السليانيد بسرعة معقدات مع الحديد في السيتوكروم أوكسيداز مما يسبب حصاراً للاستقلاب التأكسدي ومن ثم موت الخلية. ولحسن الحظ فإن الحديد في الميتهموغلوبين ألقه أعلى للسليانيد مما للحديد في السيتوكروم أوكسيداز. ويقوم النتريت بتحويل الحديد ثنائي التكافؤ في الهيموغلوبين إلى حديد ثلاثي التكافؤ مما يعطي الميتهموغلوبين، ولذلك يمكن معالجة التسمم بالسليانيد عبر ثلاثة خطوات: (1) الإعطاء الفوري للأميل نثريت amyl nitrite ، ثم (2) الإعطاء الوريدي لنثريت الصوديوم والذي يزيد بسرعة من الميتهموغلوبين إلى المستوى الضروري لإزالة كمية هامة من السليانيد من السيتوكروم أوكسيداز. ومن ثم (3) إعطاء ثيوسلفات الصوديوم وريدياً والذي يحول السيانوميثيموغلوبين الناتج عن الخطوة (2) إلى ثيوسينات وميتهموغلوبين. إن الثيوسينات أقل سمية بكثير من السليانيد ويمكن طرحها عن طريق الكلية. (يجدر ملاحظة أن ميتهموغلوبين الدم المفرطة ممية أيضاً، ذلك إن الميتهموغلوبين حامل سبيجاً جداً للأكسجين).

حاصرات أقتية الكلسيوم

A. **التصنيف والحرائل الدوائية:** هناك عدة أنواع لحاصرات أقتية الكلسيوم ملائمة لاستخدامها في خناق الصدر؛ ويمثل هذه الأنواع النيفيديين (وهو من مركبات الداي هيدروبيريدين)، وعدة أدوية أخرى من مركبات الداي هيدروبيريدين: الديلتيازيم، والفيرااباميل، وعلى الرغم من الاختلاف البين في بني حاصرات الكلسيوم المختلفة فإنها جميعاً فعالة عندما تعطى فموياً ولمعظمها نصف عمر يتراوح بين 3-6 ساعات. إن الـ Nimodipine هو عضو آخر من عائلة الداي هيدروبيريدين وهو ذو خواص مشابهة، إلا أن استخدامه مقبول فقط في معالجة السكتة الدماغية المترافقة مع نزف تحت العنكبوتية. إن البيريديل Bepridil هو دواء مشابه لبنية الفيرااباميل، وله مدة تأثير أطول ولكن سميته القلبية الوعائية أكبر من بقية حاصرات أقتية الكلسيوم.

B. **الآلية التأثير:** تحصر هذه الأدوية أقتية الكلسيوم المرتبطة بالفولتاج «نوع L». وهي أكثر أقتية الكلسيوم أهمية في العضلات القلبية والمساء. وعبر إنقاص دخول الكلسيوم خلال كمون الفعل بطريقة معتمدة على التواتر والفولتاج، فإن هذه الأدوية تقلل من تركيز الكلسيوم داخل الخلية ومن القلوصية العضلية. ولا يتداخل أي من حاصرات القوتات هذه مع النقل العصبي أو مع تحرر الهرمونات المعتمد على الكلسيوم ذلك أن هذه العمليات لا تستخدم الأقتية من النوع L.

C. **التأثيرات:** تسبب حاصرات الكلسيوم ارتخاء الأوعية الدموية وإلى حد أقل كل من الرحم والقنبيات والأمعاء. ويقوم كل من الديلتيازيم والفيرااباميل بإنقاص كل من سرعة وتقلص القلب. وينظر لأن الفيرااباميل والديلتيازيم

| جدول 12-3: التأثيرات المتوقعة للتراث عند استخدامها لوحدها ومع حاصرات بيتا أو حاصرات آقية الكلسيوم في خنثى الصدر. | | | |
|--|---------------------------------------|--|---|
| التأثيرات لوحدها | حاصرات بيتا أو حاصرات الكلسيوم لوحدها | حاصرات بيتا أو حاصرات الكلسيوم مع حاصرات بيتا أو حاصرات الكلسيوم | مشاركة التآثرات مع حاصرات بيتا أو حاصرات الكلسيوم |
| زيادة انعكاسية | تناقص | تناقص | تناقص |
| انخفاض | انخفاض | انخفاض | انخفاض |
| تناقص | ازدياد | تناقص | تناقص |
| ازدياد انعكاسية | تناقص | لا تأثير أو تناقص | لا تأثير أو تناقص |
| تناقص انعكاسية | ازدياد | لا تأثير | لا تأثير |
| لقد وضعت التأثيرات الغير مرغوبة (وهي التي تزيد حامة العضلة القلبية للأكسجين) بخط مائل، أما التأثيرات الملاحية الرئيسية فخطت بخط عمودي. | | | |

بحصرمان النقل المعتمد على الكلسيوم في المقدة AV، فإنه يمكن استخدامها لمعالجة لاضطرابات المقدة AV (الفصل 14). إن التثبيديين وغيرها من مركبات الداي هيدروبيريدين تسبب توسعاً وعائياً أكبر وبالتالي فإن المنعكس الودي يمنع حدوث بطنه القلب وقد يزيد في الواقع من سرعة القلب. وتقلش جميع حاصرات الكلس من ضغط الدم كما تقلل من الجداء المضاعف عند مرضى الخناق.

الاستعمال السريري: إن حاصرات الكلسيوم فعالة لدى استخدامها كعلاج وقائية في كل من خنثى الجعد والرجة، كما استعمال التثبيديين أيضاً لإيقاف الهجمات الخناق الحادة. وفي حالة خنثى التصلب العصيدى تكون هذه الأدوية ذات شأن دى حدة عند إشراكها مع **التثبيديين** (جدول 12-3). وبالإضافة للاستخدامات المعروفة لهذه الأدوية في الخناق وفوق التوتر الشرياني وتيسر القلب فوق البطيني، فإن لها استخدامات أيضاً في الشقيقة، الخاض المذكر، السكتة الدماغية، ومتلازمة رينو. وكما ذكرنا سابقاً فإن التثبيديين يستخدم في السكتة النزفية.

التأثيرات السمية: تسبب حاصرات آقية الكلسيوم الإسهال، وذمة غليان، ثبيغ، ودوار. وتشمل التأثيرات الجانبية الأخطر على قصور قلب احتقاني، حصار اثني بطيني، تثبيط المقدة الجيبية؛ إن هذه التأثيرات الأخيرة أكثر شوعاً لدى استخدام الفيزابميل مقارنة بمركبات الداي هيدروبيريدين، ويمكن للبيرويديل إن يسبب حالة **terrace de points** وغيرها من اللانظميات.

معالجة خنثية: التأثيرات الجانبية للتثبيديين على القلب (انظر الفصل 6)

شارت دراستان أجريتا في التسعينيات من القرن الماضي إلى أن استعمال التثبيديين يترافق مع ازدياد في خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية، هيا من تأثيرات التثبيديين من شأنه أن يؤدي إلى هذه النتيجة. الجواب في نهاية الفصل.

حاصرات بيتا

أ. التصنيف وأليات التأثير: لقد درست هذه الأدوية بالتفصيل في الفصل 10، إن كل حاصرات بيتا فعالة في الوقاية من هجمات الخناق التصلب العصيدى.

ب. التأثيرات: تشمل تأثيراتها على كل من التأثيرات المفيدة (تناقص سرعة القلب، وقوة انقباض وضغط الدم) والتأثيرات المضارة (زيادة حجم القلب، تطاول فترة القنف: جدول 12-3). وكما تشمل التآثرات وحاصرات الكلسيوم فإن حاصرات بيتا تقلل من الجداء المضاعف.

ج. الاستعمال السريري: تستخدم حاصرات بيتا فقط للمعالجة الوقائية للخنثى، وهي لا تقي في الهجمات الحادة. وهذه الأدوية فعالة في الوقاية من الخناق المحدث بالجهد إلا أنها غير فعالة في خنثى تشنج الأوعية، وإن جميع حاصرات بيتا مع التآثرات هي مشاركة مفيدة لأن التأثيرات المماثلة تغير الرغبة

- والضخمة التي تسببها التغيرات تسرع القلب وازدياد قوة تقلص القلب) يتم منعها أو إلتناصب خلال خاصرات بيتا. انظر الجدول 12-3.
- D. السمية: انظر الفصل 10.

المعالجة غير الدوائية

إن إعادة توصية العضلة القلبية عبر زرع معازة اكليبية coronary artery bypass grafting (CABG) والربط الإكليلي عبر الجلد (PTVA) percutaneous transluminal coronary angioplasty أصبحت ذات أهمية في علاج الحالات الشديدة من خناق الصدر. وهي الطرق الوحيدة التي ثبتت قدرتها على زيادة الجريان الإكليلي في خناق التصلب العصيدي وعلى زيادة الجداء المضاعف.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ويجب معرفة المتفاعلات الرئيسية بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| الوصف | التعطل الرئيسي | المشابهات الرئيسية | أدوية أخرى هامة |
|------------------|----------------------------------|--|--|
| النفترات | Nitroglycerin | أشكال بجرعات معقنة (تحت اللسان، شموع، غير الجلد) | Isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, amyl nitrite |
| حاصرات الكالسيوم | Nifedipine, Verapamil, Diltiazem | Nimodipine | Hepidil |
| حاصرات بيتا | Propranolol | انظر الفصل 10 | |

الأسماء

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو مميزات للعبارة. اختر جواباً فقط في مضم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-3: احسن السيد غرين الذي يبلغ من العمر 60 عاماً تألم صدري شديد عند محاولته حمل طرود عبر الدرج صعوداً إلى شقته. ولقد اختفى الألم بسرعة بعد استراحتة. ولقد تقرر معالجته بالنيتروغليسرين.

1. إن النيتروغليسرين يسبب واحداً مما يلي، إما مباشرة أو عبر المنعكسات.

- تأقص سرعة القلب
- تأقص سعة الأوردة
- ازدياد الحمل البعدي
- ازدياد قوة التقلص القلبي
- ازدياد توتر اللف العضلي أثناء الانقباض

2. في معرض شرحك للسيد غرين حول التأثيرات الجانبية التي قد يلاحظها، أشرت إلى أن النيتروغليسرين بالجرعات المتوسطة غالباً ما يسبب أعراضاً معينة، وهذه التأثيرات تنجم عن كل مما يلي ما عدا:

- توسع الأوعية السخائية
- تسرع القلب الانعكاسي
- ازدياد قوة تقلص القلب
- ميثيموغلوبين الدم
- ازدياد الفعالية البدي

عاد إليك السيد غرين بعد سنتين مشتكياً إن النيتروغليسرين يعمل جيداً لدى أخذ من أجل السهجات الحادة إلا أنه يعاني من هجمات متكررة الآن وهو يريدك أن تعطيه شيئاً يقي حدوث ذلك، وتشتمل الأدوية المفيدة في الوقاية من الخناق الجدي أحد الأدوية التالية:

- (A) Amyl nitrite (B) Diltiazem (C) Esmolol (D) Isosorbide dinitrate تحت اللسان (E) Nitroglycerine تحت اللسان
4. يمكن أن يعزى التأثير المضاد للخناق الذي تميز به البريورانونولول إلى أي مما سيأتي؟
 (A) حصر تسرع القلب الناجم عن التمرين
 (B) إنقاص حجم البطين في نهاية الانقباض
 (C) توسع الأوعية الإكليلية المنقبضة
 (D) ازدياد قوة تقلص القلب
 (E) ازدياد سرعة القلب في وضعية الراحة
5. إن العوامل الرئيسية المحددة لاستهلاك العضلة القلبية للأكسجين هي
 (A) حجم الدم
 (B) إنتاج القلب
 (C) ضغط الدم الانقباضي
 (D) سرعة القلب
 (E) توتر ليف العضلة القلبية
6. أنت تفكر في الخيارات العلاجية لمريضك الجديد الذي يعاني من فرط توتر شرياني وخناق صدر. ولدى التفكير في التأثيرات الجانبية لاحظت أن التأثير الجانبي المشترك فيما بين النيتروغليسرين، الغوانيثيدين، وحاصرات القعد هو
 (A) بطء القلب
 (B) سوء الوظيفة الجنسية
 (C) متلازمة الذأب الحمامي
 (D) هبوط الضغط الانتصابي
 (E) صداع نابض
7. إن الاستقصاءات الويائية تشير إلى أنه في الماضي، فإن العمال اللذين كانوا قد تعرضوا لمستويات عالية من الفترات العضوية في مكان عملهم حدث لديهم
 (A) معدل مرتفع لحدوث ميتيموغلويين الدم في العمل
 (B) ازدياد معدل حدوث الخناق في العمل مقارنة مع حدوثه في البيت
 (C) معدل حدوث مرتفع للتسمم بالمسيانيد في مكان العمل
 (D) ازدياد حدوث الصداع أيام الاثنين مقارنة ببقية الأيام
 (E) كل ما سبق
8. أدخل مريض إلى قسم الأسعاف بعد تناوله جرعة مفردة من دواء ما. ولقد لوحظ أن لديه تسرع قلب شديد. ولقد كان يتلقى معالجة لفرط التوتر الشرياني وللخناق. فالهواء الذي غالباً ما يسبب تسرع القلب هو
 (A) Diltiazem
 (B) Guanethidine
 (C) Propranolol
 (D) Propranolol
 (E) Verapamil
9. مريض يعالج من أجل حالة مرضية ما ذكر أنه كلما تناول هذا الدواء فإن الخناق يصبح أسوء. إن الأدوية التي يمكن أن تسبب حدوث الخناق لدى استعمالها لاستطبايات أخرى هي كل ما سيأتي ما عدا
 (A) Amphetamine
 (B) Hydralazine
 (C) Isoproterenol
 (D) Reserpine
 (E) Terbutaline
10. عند استخدام النترات بالمشاركة مع أدوية أخرى لعلاج الخناق، فأي مما سيأتي يعطى تأثيرات
 (A) حاصرات بيتا والنترات على حجم القلب في نهاية الانقباض
 (B) حاصرات بيتا والنترات على سرعة القلب
 (C) حاصرات الكلس وحاصرات بيتا على قوة تقلص القلب
 (D) حاصرات الكلس والنترات على قوة تقلص القلب
 (E) حاصرات الكلس والنترات على سرعة القلب
11. أي مما سيأتي هو معالجة مقبولة للسكتة النزفية؟
 (A) Amyl nitrite
 (B) Hydralazine
 (C) Isosorbide mononitrate

- Nifedipine (D)
- Nimodipine (E)
- Nitroglycerin (F) (تحت اللسان)
- Nitroglycerin (G) (عبر الجلد)
- Propranolol (H)
- Terbutaline (I)
- Verapamil (J)

12. أي من الأدوية التالية يستخدم لعلاج الخناق بطريق الإنشاق وفترة بدء تأثيره قصيرة جداً مع مدة تأثير قصيرة (2-5 دقائق)؟

- Amyl nitrite (A)
- Hydralazine (B)
- Isosorbide mononitrate (C)
- Nifedipine (D)
- Nimodipine (E)
- Nitroglycerin (F) (تحت اللسان)
- Nitroglycerin (G)
- Propranolol (H)
- Terbutaline (I)
- Verapamil (J)

13. أي من الأدوية التالية تبقى مستوياته الدموية مصالحة لمدة 24 ساعة إلا أن تأثيراته العلاجية المفيدة لا تدوم إلا حوالي 10 ساعات؟

- Amyl nitrite (A)
- Hydralazine (B)
- Isosorbide mononitrate (C)
- Nifedipine (D)
- Nimodipine (E)
- Nimodipine (F) (تحت اللسان)
- Nitroglycerin (G) (عبر الجلد)
- Propranolol (H)
- Terbutaline (I)
- Verapamil (J)

14. أي مما سيأتي هو موسع وعائي يستخدم لعلاج فرط التوتر الشرياني ويفتقر إلى التأثير المباشر على المستقبلات الذاتية ولكنه يمكن أن يسبب حدوث هجمات خناقية؟

- Amyl nitrite (A)
- Hydralazine (B)
- Isosorbide mononitrate (C)
- Nifedipine (D)
- Nimodipine (E)
- Nitroglycerin (F) (تحت اللسان)
- Nitroglycerin (G) (عبر الجلد)
- Propranolol (H)
- Terbutaline (I)
- Verapamil (J)

توجيهات (للسؤال 15): قم باختبار الخيار الوحيد المرقم أجيدياً والذي يوافق أفضل ما يكن السؤال رقم 15

- Amyl nitrite (A)
- Hydralazine (B)
- Isosorbide mononitrate (C)
- Nifedipine (D)
- Nimodipine (E)
- Nitroglycerin (F) (تحت لسان)
- Nitroglycerin (G) (عبر الجلد)
- Propranolol (H)
- Terbutaline (I)
- Verapamil (J)

15. هو مستقلب فعال لدواء آخر وهو يحد ذاته مضاد خنقي فعال عن طريق الدم.

1. يزيد النتروغليسيرين من قوة تقلص القلب بسبب أن النقص في ضغط الدم يسبب حدوث ازدياد معاوض في الفعالية الودية. الجواب هو (D).
2. لا يحدث الميتيموغلوبين الدم مطلقاً من جراء جرعات النتروغليسيرين (أو غيره من النترات) المستخدمة لعلاج الخناق. إن الـ Nitrites (بجرعات كبيرة) تسبب الميتيموغلوبين الدم. الجواب هو (D).
3. إن حاصرات الكلسيوم وحاصرات بيتا فعالة بشكل عام في إنقاص عدد هجمات الخناق الجهدى، ولمعظمها مدة تأثير تتراوح من 4 إلى 8 ساعات. إن للنترات القموية وغير الجلد مدة تأثير مماثلة أو أطول، إما الأملل تنزيت والنترات تحت اللسان والأزمولول (حاصر بيتا وريدى) فلها مدة تأثير قصيرة وهي غير مفيدة في الوقاية. الجواب هو (B).
4. يحصر البرويرانولول تسرع القلب لكن ليس له أي من التأثيرات الأخرى المذكورة. الجواب هو (A).
5. الجواب هو (E)، تؤثر الليث. وإن الفيرتات الأخرى تساهم في هذا العامل.
6. إن كل هذه الأدوية تقلل من العود الوريدي بشكل كافٍ للتسبب ببعض الدرجة من هبوط الضغط الانتصابى (لا يكون مطولاً جداً في حالة النتروغليسيرين). إن الصداغ النابض يحدث فقط مع النترات. ويطء القلب فقط مع الفوانيتيدين. والمشاكل الجنسية فقط مع شالات الودي (حاصرات العقد والغوانيتيدين)، ولا يحدث الذاب مع أي من هذه الأدوية. الجواب هو (D).
7. يسبب الـ nitrites وليس الـ nitrates، ميتيموغلوبين الدم عند البالغين. ويزيد حدوث الصداغ، وليس الخناق، لدى العودة إلى العمل يوم الاثنين. ولا علاقة للتنزيت ولا للنترات بحدوث التسمم بالسليانيد، إلا أن التنزيت يستخدم لجزء من الترياق المستخدم لعلاج التسمم بالسليانيد. الجواب هو (D).
8. يسبب الأيزوروبريد داي نترات (مثله مثل كل النترات) تسرعاً قلبياً انعكاسياً، إلا أن كل الأدوية الأخرى المذكورة هناك تحبط القلب. الجواب هو (C).
9. بشكل عام، فإن الأدوية التي تسبب فرط توتر شوياني أو تسرع قلب (إما بشكل مباشر وانعكاسياً) تعمل على تحريض حدوث الخناق عند من لديهم انسداد إكليلي ما لم يجرى إنقاص عمل القلب بشكل كبير (كما في حالة النترات). الجواب هو (D).
10. إن تأثيرات حاصرات بيتا (أو حاصرات الكلسيوم) والنترات على حجم القلب وضوء التقلص والسرعة متعكسة. الجواب هو (C).
11. إن النيمودين هو حاصر لقنوات الكلسيوم من فئة الداي هيدروبيريدين واستعماله المقبول هو فقط في علاج السكتة النزفية. الجواب هو (E).
12. إن الأملل تنزيت هو سائل طيار جداً وهو الدواء المضاد للخناق الوحيد من بين أدوية القائمة الذي عادة يسبب الخناق عند المرضى المؤهين). الجواب هو (A).
13. إن النتروغليسيرين بشكله عبر الجلد قادر على المحافظة على التراكيز الدموية لمدة تصل حتى 24 ساعة. ولأسف محدوداً لمدة 8-10 ساعات. الجواب هو (G).
14. إن الهيدرالازين هو موسع وعائى مباشر التأثير وهو غالباً ما يحرض حدوث الخناق عند الأشخاص المؤهين؛ ويجب ألا يستخدم هذا الدواء مطلقاً عند مرضى الداء الإكليلي ما لم تجري السيطرة المناسبة على سرعة القلب. الجواب هو (B).
15. يجرى نزج جذر النترات من الفترات العضوية في الكبد بعد تناولها عن طريق الفم. إن الفليسيريل داي نترات والأيزوسوبريد مونونترات هي مستقبلات فعالة. والأخير متوفر كدواء بعد ذاته. الجواب هو (C).

جواب المارة الحفظية: التأثيرات الجانبية للتيفيدين على القلب

(انظر الفصل 6)

لقد أشارت الدراسات طويلة الأمد إلى أن المرضى اللذين يستخدمون التيفيدين فوري التحرر قد يسبب ازدياداً في خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية. ولا يبدو أن التراكيب ببطيئة التحرر تعرض المريض لهذا الخطر. ولقد تم تفسير هذه النتيجة المفاجئة على النحو التالي: إن الموسعات الوعائية سريعة التأثير (مثل التيفيدين بشكله فوري التحرر) تسبب انخفاضاً حاداً ومفاجئاً في ضغط الدم. وإن هذا الانخفاض يحرض على حدوث زيادة في الفعالية الودية القادمة للجهاز القلبى الوعائى وبالتالي زيادة سرعة القلب وضوء التقلص كما هو مبين في الشكل 4-6. يمكن لهذه التغيرات أن تزيد بشكل واضح من حاجة العضلة القلبية للأكسجين، وبالتالي يمكن أن ينجم عن ذلك حدوث الإقفار والتجحر.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح الاستراتيجيات وتعداد المجموعات الدوائية الرئيسية المستخدمة لعلاج قصور القلب الاحتقاني.
- شرح آليات التأثير المحتملة لمركبات الديجيتال.
- شرح طبيعية وآلية التأثيرات السمية لمركبات الديجيتال على القلب.
- تعداد بعض الأدوية المقوية لقلوصية القلب والتي درست كبدايل لمركبات الديجيتال.
- شرح التأثيرات المفيدة للمدرات والمسومات الوعائية وعقاقير ACE وغيرها من الأدوية التي تقتصر للتأثيرات المقوية لتقلص القلب في حالة قصور القلب الاحتقاني.

احفظ التعاريف التالية

جدول 13-1: تعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|--|---|
| التوأميات Bigeminy | اضطراب في النظم يحدث فيه أن تقتصر كل ضربة قلبية طبيعية مع خارجية بطيئة، وتسمى الضربات التوأمية. |
| كاردنوليد Cardenolide | البنية الكيميائية الأساسية اللازمة لعمل الفليكوزيد القلبي، وهي تتألف من نواة ستيرويدية ذات حلقة لاکتون عند الموقع 17 |
| قصور القلب الاحتقاني | حاله يكون فيها إنتاج القلب غير قادر على تلبية متطلبات الجسم. إن القصور منخفض النتاج هو الشكل الأشيع وهو الأكثر استجابة للأدوية القلبية لتقلص القلب مقارنة مع قصور القلب عالي النتاج |
| طول الليف في نهاية الانبساط | طول الألياف البطينية عند نهاية الانبساط، وهو عامل يحدد قوة التقلص الذي يأتي بعد هذا الزمن |
| مثبط PDE | مثبط الفوسفوديلاستراز inhibitors phosphodiesterase، يرفع من مستوى cAMP (وغيره من النيكلويدات الحلقية)، من الأمثلة عليها: أمبرينون، والتركيز العالية من الشوفالين |
| الضربات البطينية الباردة | ضربة شادة تنشأ من خلية تقع تحت مستوى العقدة AV، وهي غالباً ما تكون في أحد الألياف بورتينجي، وأحياناً من ليف بطيني |
| مضخة الصوديوم (Na ⁺ /K ⁺ ATPase) | جزء من نقل يقع في أغشية كل خلايا الفقاريات، وهي مسؤولة عن المحافظة على التركيز الطبيعي للفضف الصوديوم والشرطي المرتفع للفوسفات، أعلى الخلية |
| مبادل الصوديوم-كالميوم | جزء من نقل يقع في أغشية العديد من الخلايا (مثل الخلايا القلبية) وهو يضم ذرة كالسيوم واحدة ضد سدروج التركيز (إلى الخارج) وذلك بالمبادلة مع ثلاثة شوارد صوديوم (وإني تتحرك دخولاً حسب محور تركيزها) |
| منعطف وطيفة البطين | خط بياني يربط ما بين إنتاج القلب وحجم الضربة، الخ، مع ضغط الأمثلة أو طول الليف في نهاية الانبساط، وهو يعرف أيضاً باسم منعطف فرانك - ستارلينج |
| نسخ بطيني | اضطراب نظم يتألف كلياً أو بمعظمه من ضربات تنشأ من مستوى يقع تحت العقدة AV |

الفيزيولوجية الإمرضية واستراتيجيات معالجة قصور القلب الاحتقاني

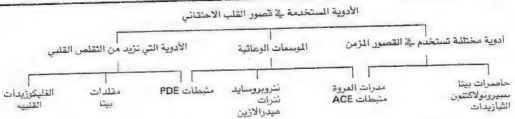
إن الأدوية المستخدمة في قصور القلب الاحتقاني مبينة في الشكل 13-1.

A. الفيزيولوجية الإمرضية: إن الخلل الفيزيولوجي الأساسي في قصور القلب الاحتقاني هو التناقص في القلوبسة القلبية، وينجم عن هذا الخلل أن يصبح نتاج القلب غير كافٍ لتلبية حاجات الجسم. وإن أفضل ما يوضح ذلك هو منحني عمل البطين (منحني فرانك-ستارلنغ؛ شكل 13-2). ويُعكس منحني عمل البطين بعض الاستجابات الانعكاسية للجسم وهو يمكن أيضاً أن يستخدم لتبيين الاستجابة للعلاج. مع انخفاض القذف البطيني فإن طول الليف في نهاية الانسساط يزيد كما هو مبين عبر الانزياح من النقطة A إلى النقطة B في الشكل 13-2. والعملية عند النقطة B هي أقل كفاءة من العمل في الألياف القلبية الأقصر وذلك بسبب زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين المترافقة مع تمدد الليف.

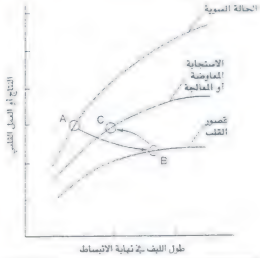
إن استجابة الجسم الفيزيولوجية تجاه انخفاض نتاج القلب مهمة جداً ويتم بشكل رئيسي عبر الجهاز العصبي الودي وجهاز الرينين-انجيوتانسين. الدوسترون. وهي ملخصة في الشكل 12-3. وتشتمل الاستجابة الرئيسية على ما يلي: (1) تسرع القلب، وهو مظهر مبكر لزيادة النشاط الودي (2) ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية، وهو مظهر مبكر أيضاً ناجم عن زيادة النشاط الودي. (3) احتباس الملح والماء من قبل الكلية وهو استجابة معاوضة مبكرة ناجم عن جهاز الرينين-انجيوتانسين. الدوسترون ويتم حدوثها قبل زيادة الفعالية الودية. إن زيادة حجم الدم ينجم عنه حدوث الوذمة والاحتقان الرئوي وهو يساهم في زيادة طول الليف في نهاية الانسساط. (4) ضخامة القلب، إن ازدياد حجم القلب هو استجابة معاوضة أبطأ وتنجم جزئياً على الأقل عبر الفعالية الودية. كما أن الانجيوتانسين II يلعب أيضاً دوراً هاماً. وتشير الأدلة الحديثة إن الالدوسترون يمكن أن يلعب دوراً مباشراً في التغيرات القلبية، وعلى الرغم من أن هذه الاستجابة المعاوضة يمكن أن تحسن مؤقتاً من نتاج القلب (ويمكن أن تكون منقذة للحياة)، فإنها أيضاً تزيد من الحمل على القلب؛ وهذا الازدياد في الحمل يساهم في زيادة الانحدار في وظيفة القلب على المدى الطويل.

B. استراتيجيات معالجة قصور القلب الاحتقاني: تشتمل المعالجات الدوائية لقصور القلب الاحتقاني على إزالة الملح والماء المحتبس باستعمال المدرات؛ والمعالجة المباشرة للقلب القاصر باستخدام الأدوية التي تزيد قوة التقلص القلبي مثل غليكوزيدات الديجيتال؛ وإنقاص الحمل القلبي أو الحمل البعدي باستخدام الموسعات الوعائية؛ إنقاص الحمل البعدي والملح والماء المحتبس باستخدام مثبطات الأنزيم القالب للانجيوتانسين. إضافة لذلك، فهناك دليل مهم يشير إلى أن مثبطات ACE تبدل بشكل مفيد من التغيرات البنيوية التي غالباً ما تتلو احتشاء العضلة القلبية والتي تؤدي إلى قصور احتقاني. وتبين الدراسات السريرية الحديثة أن حاصرات بيتا والسيرونولاكتون (وهو حاصر للالدوسترون) لها أيضاً تأثيرات مفيدة على المدى الطويل، ولقد تمت دراسة المدرات في الفصل 15.

وتشير الأدلة السريرية الحالية إلى أنه يجب معالجة القصور الاحتقاني الحاد باستخدام مدر عروة، دواء يزيد القلوبسة القلبية فوري التأثير مثل مفاجن بيتا أو مثبط الفوسفوديستراز، والموسعات الوعائية بالشكل الذي يكفي لتحسين ضغوط الإملاء وضغط الدم. أما القصور المزمن أما في قصور القلب المزمن فإن المعالجة المثلى تكون باستخدام المدرات (غالباً مدر للعروة مع سيرونولاكتون) مع مثبط ACE وحاصر بيتا (إذا تم تحمله)، وتستخدم مركبات الديجيتال عند وجد سوء شديداً في الوظيفة القلبية.



الشكل 13-1: المجموعات الفرعية للأدوية المدروسة في هذا الفصل. PDE: Phosphodiesterase؛ فوسفوديستراز.



الشكل 13-2: منحنيات وظيفية البطين (فرانك ستارلينغ). يستخدم المحور الأفقي لتحديد أي من العوامل التي تسمى الحمل القلبي (طول الليف، ضغط الإملاء، الضغط الانقباضي للشعيرات الرئوية، الخ)، ويستخدم المحور العمودي لقياس العمل القلبي الخارجي المفيد (حجم الضربة، ناتج القلب، إلخ). وفي قصور القلب الاحتقاني يتناقص ناتج القلب عند كل الأطوال التي يأخذها الليف القلبي كما يتحدد لأن الجزء المقذوف يقل، وكتيبيته لذلك ينتقل القلب من النقطة A إلى النقطة B. وإن الفعالية الودية الماوضنة أو المعالجة الفعالة تسمح للقلب بضخ المزيد من الدم، ومن ثم يتحرك القلب إلى النقطة C على المنحنى المتوسط.

Cardiac Glycosides الفليكوزيدات القلبية

A. الأنواع الرئيسية والحواراك الدوائية: تشمل كل الفليكوزيدات القلبية على نواة ستيروئيدية وحلقة لاکتين؛ كما أن لمعظمها أيضاً شاملة سكرية أو أكثر. وتؤلف الشلالات السكرية القسم الفليكوزيدي من الجزيء في حين أن النواة الستيروئيدية مع حلقة اللاكتون تشكل قسم الـ «genin». وتندرج الفليكوزيدات القلبية غالباً مركبات الديجيتال digitalis لأن العديد منها يشتق من نبات الديجيتال (كف الثعلب). إن الديجوكسين Digoxin هو الدواء الرئيسي لهذه المركبات وهو أحد أشيع هذه المركبات استخداماً في USA. وهناك جزيء شبيه جداً به هو الديجيتوكسين Digitoxin وهو يشتق أيضاً من نبات كف الثعلب إلا أنه نادر ما يستخدم الآن. وتشتق الأدوية الشبيهة بالديجيتال من العديد من النباتات الأخرى، كما يشتق بعض منها من الحيوانات. إن الواليان Ouabain هو فليكوزيد قصير الأمد يشتق من نبات ماري إلا أن هناك ما يدل على أنه يصطنع أيضاً عند الثدييات. ولقد تخلصت الحواراك الدوائية للديجوكسين والديجيتوكسين والواليان في الجدول 13-2.

B. آلية التأثير: إن تثبيط $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ الموجودة في غشاء الخلية من قبل مركبات الديجيتال هو آلية معروفة جيداً وتعتبر آلية التأثير الكيميائية الحيوية الرئيسية لمركبات الديجيتال (شكل 13-4). وينطوي ترجمة هذا التأثير إلى زيادة في تقلص القلب على استخدام آلية تبادل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ إن تثبيط $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$



الشكل 13-3: الاستجابة المعاوضة التي تحدث في قصور القلب الاحتقاني. تلعب هذه الاستجابات دوراً مهماً في تقاوم هذا الداء.

مفيد بصورة خاصة: حيث أن إنشاص سرعة القلب وأنحدل القسي والحدس البديي يسمح لقلب بأن يعمل بصورة أكثر كفاءة (النقطة C في الشكل 13-2).

2. التأثيرات الكهربائية: تشمل التأثيرات الكهربائية على الاستجابات القلبية الباكرا المشابهة لنظير الودي والاستجابات المتأخرة المولدة لاضطراب النظم. وهذه التأثيرات ملخصة في الجدول 13-3.

a. الاستجابات الباكرا: غالباً ما نشاهد ازدياداً في مسافة PR بسبب انخفاض سرعة النقل الأذيني البطيني وتسطعاً في الموجة T. إن التأثيرات على الأذيين والعقدة AV بجلبها هي ذات منشأ نظير ودي وبالتالي يمكن حصرها جزئياً بواسطة الاثريين. إن زيادة فترة عصيان العقدة الأذينية البطينية مام بصورة خاصة عند وجود رهرفة أو رجفان أذيني ذلك أن عصيان العقدة AV يحدد سرعة البطين في مثل هذه اللانظميات. وإن تأثير سركبات الديجيتال هو إنشاص سرعة البطين. ويمكن لاحقاً أن يحدث قصر في QT، وإنقلاب T، وانخفاض ST.

b. الاستجابات السمية: إن أهم مظهر للسمية هو ازدياد الذاتية automaticity، وهي تتمتع عن زيادة الكالسسيوم داخل الخلية. وهذا يحدث بسبب إزالة الاستقطاب البدي المتأخر، والذي قد يؤدي إلى حدوث ضربات زائدة، وتسرع قلب، أو رجفان في أي جزء من القلب. وفي البطين، تبدو الضربات الزائدة extra systoles على شكل ضربات بطيئة باكرا (BVBs) premature ventricular beats. وعندما تقترن PVBs مع ضربات طبيعية بنسبة 1:1 فإنه يطلق على هذا النظم اسم النظم التوامي (الشكل 13-5).

D. الاستعمالات السريرية:

1. قصور القلب الاحتقاني: إن مركبات الديجيتال هو من مقويات قلووية القلب التقليدية المستخدمة في علاج قصور القلب الاحتقاني. إلا أن الدراسات السريرية الدقيقة أشارت إلى أن الديجيتال يحسن من الحالة الوظيفية (أي أنه تخفف الأعراض) فهو لا يطيل الحياة. وإن الأدوية الأخرى (الدرات، مثبطات ACE، الموسعات الوعائية) يمكن أن تكون بنفس كفاءته مع سمية أقل عند بعض المرضى. وإن بعض هذه الأدوية تطيل الحياة فعلاً (انظر لاحقاً). ونظراً لحلول انصاف العمر الفليكويزيدات القلبية، فإن هذه الأدوية تتراكم بشكل كبير في الجسم، وبالتالي يجب تصميم ومراقبة برامج الجرعات بحرص كبير.

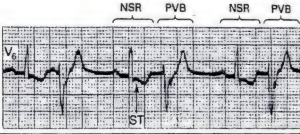
2. الرجفان الأذيني: في حالة الرهرفة أو الرجفان الأذيني، فإننا نصل على إنشاص سرعة النقل أو زيادة فترة عصيان العقدة الأذينية البطينية بحيث تتناقص سرعة أنطين. وإن الفعل المشابه لنظير الودي الذي يتمتع به الديجيتال يحقق لنا هذا الهدف بشكل فعال.

E. التساقطات: من المعروف جيداً أن الكيندين يسبب انخفاضاً في تصفية الديجوكسين وغالباً ما يزيد من مستوى الديجوكسين في المصل إذا لم تعدل جرعة الديجوكسين. وهناك عدة أدوية أخرى تبين أن لها نفس الفعل (أميودارون، فيراباميل، وغيرها) إلا أن التساقطات مع هذه الأدوية ليست بذات أهمية سريرية. إن تأثيرات الديجيتال تجري تثبيطها بفعل البوتاسيوم والمغنيزيوم خارج خلوي ونيسين، بفعل الكالسسيوم خارج خلوي. وإن مدرات العروة واليازيدات غالباً ما تستخدم في علاج قصور القلب وفي شد تقلل بشكل كبير من بوتاسيوم المصل وبالتالي تحرض على حدوث تسمم بالديجيتال. كما أن الإفشاء الحرجس بالديجيتال شد يستفد مغنيزيوم المصل وهو بذلك يسهل حدوث التسمم أيضاً. إن هذه التساقطات مع الشوارد ذات أهمية في علاج التسمم بالديجيتال (انظر لاحقاً).

F. التسمم بالديجيتال: إن الأعراض الرئيسة للتسمم بالديجيتال هي اللانظميات، شيطان، إقياء، وإسهال، ونادراً يمكن أن يحدث تخليط confusion أو هلوسات وتشوهات إبصارية. ومن الهام معالجة اللانظميات الناجمة عن الديجيتال لأن هذا التظاهر للتسمم بالديجيتال شائع وخطير بنفس الوقت، إما الانسداد المزمن

جدول 13-3: التأثيرات الرئيسة للفليكويزيدات القلبية على الوظيفة الكهربائية للقلب (PANS): تأثيرات مشابهة لنظير الودي، مباشر: تأثيرات مباشرة على النشاء).

| التأثير | عصبة الأذين | العقدة AV | جهاز بيركنجي البطينان |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---|
| فترة العصيان الفعالة | ↓ (PANS) | ↑ (PANS) | ↓ (مباشر) |
| سرعة النقل | ↑ (PANS) | ↓ (PANS) | مهم |
| الذاتية | ↑ (مباشرة) | ↑ (مباشرة) | ↑ (مباشرة) |
| تخليط كهربائي القلب قبل اللانظميات | مهل | ↑ فاصلة PR | ↑ فاصلة QT؛ إنقلاب T، انخفاض شطبة ST |
| لانظميات | تسرع أذيني، رجفان أذيني | بده قلب عند عقدة AV، حصار AV | تقلصات بطيئة بالحر، تسرع بطيني، رجفان بطيني |



شكل 13-5: ECG يبين التواءات الناجمة عن الديجيتال. أن المركبات NSR هي ضربات جيبية طبيعية النظم؛ كما يوجد انقلاب لموجة T وانخفاض لقطعة ST. أما المركبات PVB فهي ضربات بطينية باكرة.

فهو امتداد للتأثير العلاجي للدواء وهو ينجم عن التراكم الزائد للكلسيوم في الخلايا القلبية (فرط حمل بالكلسيوم). أن فرط الحمل هذا يقوم بتحريض حدوث ذاتية شاذة واللانظميات المذكورة في الجدول 13-3. ويصبح حدوث اللانظميات بفعل الديجيتال أكثر احتمالاً إذا كان مستوى البوتاسيوم والمنيزيوم أقل من الطبيعي أو إذا كان مستوى الكالسيوم في المصل أعلى من الطبيعي.

إن الانسمام الحاد الشديد ينجم عن تناول جرعة مفرطة جداً ما بقصد الانتحار أو بشكل عرضي وينجم عنه تثبيط لعضلة القلب يؤدي إلى توقف القلب وليس تسرعاً قلبياً أو رجفاناً.

وتشتمل معالجة التسمم بالديجيتال على:

1. تصحيح النقص في البوتاسيوم أو المنيزيوم؛ يفيد تصحيح النقص في البوتاسيوم (عبر استخدام المدرات مثلاً) في حالة الانسمام المزمن بالديجيتال. ويمكن غالباً معالجة التسمم الطفيف عبر حذف جرعة أو جرعتين من الديجيتال وإعطاء البوتاسيوم فمواً أو جهازياً. ويجب ألا يتم رفع البوتاسيوم لأعلى مستواه الطبيعي البالغ 3.5-5 مEq/L. وبالمثل، فإن وجد نقص في منيزيوم الدم، فإنه يجب إن يعالج عبر رفعه إلى المستوى الطبيعي. ويسبب الانسمام الحاد الشديد (كما في الانتحار) عادة فرطاً واضحاً في بوتاسيوم الدم ويجب ألا يعالج بالبوتاسيوم.
2. مضادات اللانظميات: يمكن لمضادات اللانظميات أن تكون ذات فائدة فيما لو كان ازدياد الذاتية كبيراً ولم يستجب لتصحيح مستوى بوتاسيوم المصل. وتفضل الأدوية التي لا تقلل بشكل كبير من قلوومية القلب (مثل الليدوكائين أو الفينيتوين) إلا أن أدوية مثل البروبرانولول قد تم استعمالها أيضاً بنجاح. وعادة ما يسبب التسمم الحاد الشديد بالديجيتال تثبيط واضح في كل خلايا نواظم القلب. وهنا يكون استخدام مضادات اللانظميات خطيراً.
3. مضادات الليدجوكسين: إن الأجسام المضادة لليدجوكسين (شفء FAB، ديجيبيند Digibind) فعالة جداً ويجب أن تستخدم دائماً عندما يبدو أن العلاجات الأخرى لن تنجح. وهي فعالة في حالات التسمم بالعديد من الفليكوزيدات القلبية إضافة لليدجوكسين وهي قد تنقذ حياة المريض الذي قد يموت فيما لو لم تستخدم.

مهارة حفظية: حساب جرعة الصيانة (انظر الفصل 3)

إن لليدجوكسين قاعدة علاجية صيغة، ويجب أن يجري تصميم جرعته بحرص، إن التركيز الفعال الأدنى للدواء في جوالى 1 نانوغرام/مل، ويطرح حوالي 60% في البول، والناتج يستقلب في الكبد. إن التصفية الظاهرية لليدجوكسين هي 7 ل/س/70 كغ؛ حجم التوزع هو 500 ل/70 كغ؛ الناجية الحيوية 70%؛ فإذا ما كانت الوظيفة الكلى لمريضك التي وزنه 70 كغ فقط 30% فقط من القيمة الطبيعية، فكم بعد أن تكون جرعة الصيانة المقررة اليومية لنصل إلى تركيزه بالترشيح من يبلغ 1 نانوغرام/مل؟/الاجواب في نهاية الفصل.

أدوية أخرى مستخدمة في قصور القلب الاحتقاني

تشتمل الأدوية الرئيسة الأخرى المستخدمة في قصور القلب على المدرات، مثبطات ACE، المشابهات الاصطناعية لمستقبلات β ، حاصرات بيتا، مثبطات الفوسفوديستراز، وموسعات الأوعية.

A. المدرات: غالباً ما تستخدم المدرات في قصور القلب الاحتقاني قبل التفكير بالديجيتال وغيرها من الأدوية. إن الـ Furosemide فعال جداً في الإنقاص الفوري للاحتقان الرئوي والوذمة الشديدة المرافقة مع قصور القلب الاحتقاني الحاد أو القصور المزمن الشديد. وغالباً ما تستخدم الثيازيدات مثل Hydrochlorothiazide في معالجة القصور المزمن الطفيف.

ولقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن للسبيرونولاكتون (مدر حاصر للألدوستيرون) تأثيرات مفيدة جداً على المدى الطويل في القصور المزمن. ولقد تمت دراسة المدرات في الفصل 15.

ج. مستويات الانزيم المحول للأنجيو تانسين: تبين أن هذه الأدوية تقلل من المراضة (morbidity) والوفيات في قصور القلب المزمن. وعلى الرغم من افتقارها لتأثير مباشر على زيادة القلوصية القلبية، فإن مثبطات ACE تقلل من إفراز الألدوستيرون، واحتباس الملح والماء، والمقاومة الوعائية. ونعتبر هذه الأدوية الآن من بين أدوية الخط الأول لعلاج قصور القلب المزمن، جنباً إلى جنب مع المدرات، وربما يكون لحاصرات مستقبل الأنجيوتانسين (مثل لوسارتان) فوائد مشابهة على الرغم من أن الدراسات طويلة الأمد على هذه الأدوية الجديدة لم تستكمل بعد.

د. المقلدات الاصطناعية للمستقبل بيتا: يفيد الدوبيوتامين والدوبامين في العديد من حالات القصور الحاد، حيث تخفض الوظيفة الانقباضية بشكل كبير. إلا أنها ليست مناسبة في القصور المزمن وذلك بسبب التحمل وعدم فعاليتها عن طريق الفم والتأثيرات الكبيرة المولودة للأنظمة.

هـ. حاصرات بيتا: لقد بينت الدراسات طويلة الأمد إن عدداً من حاصرات بيتا (ال metoprolol, labetalol, carvedilol) تنقص من ترقى قصور القلب المزمن. لقد تم تبين هذا التأثير المفيد لحاصرات بيتا منذ زمن طويل عند مرضى اعتلال العضلة القلبية الضخامي إلا أنه تبين أنه موجود أيضاً عند المرضى اللذين ليس لديهم اعتلال عضلة قلبية. ولا قيمة لحاصرات بيتا في القصور الحاد بل يمكن أن تكون ضارة إذا ما كان سوء الوظيفة الانقباضية شديداً.

و. مثبطات الفوسفوديستراز: إن ال aminone و ال milrinone هي أهم أدوية هذه المجموعة قليلة الاستخدام؛ إلا أن الثيوفالين (على شكل ملح، الامينوفالين) استخدم بشكل شائع في الماضي. تزيد هذه الأدوية من Camp عبر تثبيط تقييض الفوسفوديستراز وهي تسبب زيادة في الكلسيوم داخل خلايا العضلة القلبية بشكل مشابه لما تفعله مقلدات مستقبلات بيتا. كما تسبب مثبطات الفوسفوديستراز أيضاً توسعاً وعائياً، والذي قد يكون مسؤولاً عن شمم كبير من تأثيرها المفيد. ولدى إعطائها بتركيز عالية بشكل كاف فإنها قد تزيد من حساسية جهاز التقلص البروتيني للكلسيوم (الموقع 6 في الشكل 13-4). ويجب ألا تستخدم هذه الأدوية في القصور المزمن؛ فلقد تبين أنها تزيد المراضة والوفيات.

ز. الموسعات الوعائية: غالباً ما تستخدم المعالجة بالتوسع الوعائي باستخدام النتروبوسايد والنتروغليسرين لمعالجة قصور القلب الاحتقاني بالتوسع الوعائي باستخدام هذه الموسعات الوعائية على إنقاص حجم القلب وتحسين فعاليته والذي يتم عن طريق سيطر للعود الوريدي وتخفيض المقاومة القذف البطين. يمكن أن تكون المعالجة بالموسعات الوعائية مفيدة جداً وخاصة في الحالات التي يكون فيها زيادة الحمل البدي عامل أساسي في المساهمة بحدوث القصور (كما في حالة فرط التوتر الشرياني عند مريض حدث لديه احتشاء حديث). ويستجيب قصور القلب الاحتقاني أحياناً بشكل جيد للموسعات الوعائية الفموية مثل الهيدرازين أو ايزوسورييد داي نترات.

قائمة الأدوية

الادوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ويجب معرفة المتغيرات الرئيسية بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| الصفة | التمثيل الرئيسي | المشابهات الرئيسية | أدوية أخرى هامة |
|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| الجليكوزيدات القلبية | Digoxin | | |
| المدرات | Furosemide | Spironolactone | Hydrochlorothiazide |
| مثبطات ACE | Captopril | | Enalapril, lisinopril |
| منبهات التقلص بديلة (الديجييتال) | Dobutamine, amrinone | | Milrinone, theophylline |
| حاصرات بيتا | Carvedilol | | Atenolol, labetalol |
| موسعات الأوعية | Nitroglycerin, Nitroprusside | Nitroglycerin, hydralazine | Isosorbide dinitrate, theophylline |

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير النامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو منتمات للعبارة. اختر جواباً فقط أو

متم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. إن الأدوية التي وجد أنها مفيدة في واحد أو أكثر من أنواع قصور القلب تشتمل على كل ما سيأتي ما عدا
 - (A) مثبطات $Na^+/K^+ATPase$
 - (B) مقلدات مستقبل ألفا
 - (C) مقلدات مستقبل بيتا
 - (D) حاصرات بيتا
 - (E) مثبطات ACE
2. إن آلية العمل الكيميائية الحيوية للديجيتال تترافق مع
 - (A) تناقص في التقاط الكالسيوم من قبل الشبكة الساركوبلاسمية
 - (B) ازدياد في اصطناع ATP
 - (C) التعديل على جزيء الأكتين
 - (D) ازدياد مستويات الكالسيوم داخل خلوي في فترة الانقباض
 - (E) حصر تبادل الصوديوم والكالسيوم
3. مريض يتناول الديجوكسين لعدة سنوات لعلاج قصور القلب المزمن، وهو على وشك أخذ الأتروبين لعلاج حالة أخرى. إن التأثير الشائع للديجوكسين (بالمستويات العلاجية) والذي يمكن حصره بشكل كامل تقريباً بواسطة الأتروبين هو
 - (A) نقصان الشهية
 - (B) ازدياد قلووية الأذين
 - (C) ازدياد فاصلة PR على ECG
 - (D) صداع
 - (E) تسرع القلب
4. أدخلت امرأة عمرها 65 سنة إلى وحدة العناية الإكليلية لإصابته باحتشاء في البطين الأيسر. فإذا ما حدث لدى المريضة قصور قلب احتقاني حاد شديد مع وذمة رئية، فأي من الأدوية التالية هو الأكثر فائدة؟
 - (A) Furosemide
 - (B) Guanethidine
 - (C) Minoxidil
 - (D) Propranolol
 - (E) Spironolactone
5. إن التأثيرات الهامة على القلب التي يمارسها غليكوزيد قلبي يعطى لمريض ما هي
 - (A) انخفاض سرعة النقل الأذيني البطيني
 - (B) انخفاض زمن القذف
 - (C) ازدياد الذاتية المنتبذة ectopic automaticity
 - (D) ازدياد قوة النقل القلب
 - (E) كل ما سبق
6. أي من الحالات التالية تزيد من خطر التسمم بالديجوكسين؟
 - (A) بدء إعطاء الكابتوبريل
 - (B) بدء إعطاء الكوينيدين
 - (C) فرط بوتاسيوم الدم
 - (D) فرط مغنيزيوم الدم
 - (E) نقص كالسيوم الدم
7. أي من الأسطر في الجدول التالي تمثل التأثيرات الرئيسية للجرعات العلاجية الكاملة من الديجوكسين على العقدة AV على ECG؟

| المسطر | فترة عصبان AV | فاصلة QT | موجة T |
|--------|---------------|----------|--------|
| (A) | تزداد | تزداد | قائمة |
| (B) | تزداد | تنقص | مقلوبة |
| (C) | تنقص | تزداد | قائمة |
| (D) | تنقص | تنقص | قائمة |
| (E) | تنقص | تنقص | مقلوبة |

8. إن الأدوية التي ثبت أنها تنقص من الوفيات في قصور القلب الاحتقاني المزمّن تشتمل على كل ما يلي ما عدا
 (A) Captopril
 (B) Carvedilol
 (C) Digoxin
 (D) Enalapril
 (E) Spironolactone
9. إن الأدوية التي تترافق مع تأثيرات مقوية لتقلص القلب مفيدة سريرياً أو هامة فيزيولوجياً تشتمل على ما يلي ما عدا
 (A) Amrinone
 (B) Captopril
 (C) Digoxin
 (D) Dobutamine
 (E) Norepinephrine
10. إن المعالجة الناجحة لقصور القلب الاحتقاني بالديجوكسين سوف ينجم منها أي من التأثيرات التالية؟
 (A) انخفاض سرعة القلب
 (B) ازدياد الحمل البعدي
 (C) ازدياد الألدوسترون
 (D) ازدياد إفراز الرينين
 (E) ازدياد الفعالية الودية القادمة للقلب
11. أي مما سيأتي هو شاردة موجبة أحادية التكافؤ تنقص أو تمكس اللانظييمات الخفيفة إلى المتوسطة الناجمة عن الديجيتال؟
 (A) الأجسام المضادة ديجيبيند Digibind
 (B) Digitoxin
 (C) Digoxin
 (D) Dobutamine
 (E) Enalapril
 (F) Furosemide
 (G) Lidocaine
 (H) Magnesium
 (I) Potassium
 (J) Quinidine
12. أي مما سيأتي ظهر أنه يبطئ حياة مريض قصور القلب الاحتقاني المزمّن لكن له تأثير سلبي على القلوصية القلبية؟
 (A) Carvedilol
 (B) Digitoxin
 (C) Digoxin
 (D) Dobutamine
 (E) Enalapril
 (F) Furosemide
13. أي مما سيأتي هو مضاد انتقائي لمستقبلات β_1 يستخدم أحياناً في قصور القلب الاحتقاني الحاد؟
 (A) Atenolol
 (B) Digoxin
 (C) Dobutamine
 (D) Enalapril
 (E) Furosemide
 (F) Quinidine
 (G) Spironolactone
14. أي مما سيأتي هو الدواء المفضل في علاج الجرعة المفرطة من الديجوكسين المأخوذة بقصد الانتحار؟
 (A) الأجسام المضادة للديجوكسين
 (B) Lidocaine
 (C) Magnesium
 (D) Potassium
 (E) Quinidine

| | |
|----------------|--------------------------------|
| Digitoxin (B) | الأجسام المضادة لل Dogoxin (A) |
| Dobutamine (D) | Digoxin (C) |
| Furosemide (F) | Enalapril (E) |
| Magnesium (H) | Lidocaine (G) |
| Quinidine (J) | Potassium (I) |

توجيهات (للسئلة 16-18): هذه قصة سريرية يتلوه 3 أسئلة، قم بكتابة إجابات مختصرة عنها، ومن ثم قارن إجاباتك

بتلك الموجودة في نهاية قسم الإجابات.

شخص عمره 39 سنة مصاب بتضيق ناجي تناول 90 حبة ديجوكسين (الحبة 0.25 ملغ) في محاولة للانتعاش قبل ساعتين تقريباً من إدخاله للمستشفى، وعند القبول، كان ضغط الدم 110/70 ملم ز والنبض 40-60 د/د وهو غير منتظم، أما بقية الفحص فكان طبيعياً.

أشارت النتائج الأولية للفحوص المخبرية إلى أن مستوى الالبتانول هو 190 ملغ/دل، ولكن كانت الشوارد طبيعية. ولقد أشار تخطيط القلب الكهربائي إلى وجود رجفان أذيني مع درجة عالية من الحصار الأذيني البطيني، ولم تتجاوز سرعة البطين 50 د/د. ولم يكن للأترويين أي تأثير على سرعة البطين ولذلك فقد تم إدخال قسطار لتنظم غير الوريد، وتم البدء بتنظم البطين على سرعة 60 د/د.

وخلال الساعات الثمانية التالية، تناقصت سرعة البطين التلقائية (والتي تم تحديدها عبر إيقاف ناظم الخطى الوريدي لمدة وجيزة) بشكل مترق إلى 33 د/د ثم إلى 13 د/د. ولم تظهر أي فعالية أذينية على ECG. وقد وصلت أعلى قيمة لمدة QRS إلى 0.33 ثانية (القبة الطبيعية هي 0.1 ثانية). وازداد مستوى بوتاسيوم المصل إلى 8.7 مل/ل (الطبيعي: 3.5-5 مل/ل). وتم إعطاء الترياق *antidote*. ولقد خفض مستوى البوتاسيوم بسرعة إلى المجال الطبيعي، وشفي المريض تماماً.

16. ما هو السبب والمصدر الرئيسي لارتفاع بوتاسيوم المصل؟

17. تكلم عن المعالجة التقليدية للدرجات الأقل شدة من الإنسمام بالديجيتال، وفسر لماذا لم تستخدم في هذه

الحالة. وما هو الترياق الذي تم استعماله؟

18. لقد تناول هذا المريض الديجوكسين. فما هي المعالجة المتوفرة للإنسمام الشديد بالفليكوزيدات القلبية الأخرى؟

الإجابات

1. إن كل المجموعات الدوائية المذكورة تستخدم بشكل شائع في قصور القلب ما عدا مقلدات ألفا. حيث أن مقلدات ألفا تزيد من المقاومة الوعائية وسوف تنقص من حجم الضربة للقلب الضعيف أصلاً. الجواب هو (B).
2. لا تغير مركبات الديجيتال من قيع الكالسيوم أو اصطفاغ ATP؛ وهي لا تبدل من الإكتين. كما لا يتم حصر تبادل الصوديوم والكالسيوم إنما فقط يتم تغييرها. وإن أكثر الأوصاف دقة لعمل الديجيتال في هذه القائمة هو أنه يزيد الكالسيوم داخل خلوي. الجواب هو (D).
3. يمكن حصر التأثيرات المشابهة لتظير الودي للديجيتال بواسطة الحاصرات الموسكارينية مثل الأترويين. وإن التأثير الوحيد المشابه لتظير الودي في القائمة هو زيادة فاصلة PR، وهي تمثل نقص سرعة النقل عبر العقدة AV. الجواب هو (C).
4. غالباً ما يحتاج قصور القلب الاحتقاني الحاد الشديد مع وذمة رئوية إلى موسع وعائي يخفف الضغط داخل وعائي في الرئتين. وإن للفيوروسمايد هذا التأثير الموسع للأوعية في سياق القصور الحاد. إن المينوكسيديل يخفف الضغط الشرياني ويزيد من سرعة القلب بشكل كبير. أما السيرونولونولكون فهو مفيد في قصور القلب المزمن ولكن لا يستخدم عادة في الوذمة الرئوية الحادة. الجواب هو (A).
5. تشمل تأثيرات الديجيتال على كل تلك المذكورة في القائمة. والجواب هو (E).
6. يتيسر حدوث التسمم بالديجيتال مع وجود شرط كالسيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم أو نقص مغنيزيوم الدم، كما تصبح أيضاً أكثر احتمالاً إذا ما كان المريض يتناول الكوينيديين بعد استقراره على جرعه من الديجيتال، وذلك لأن الكوينيديين يقلل من تصفية الديجوكسين. الجواب هو (B).
7. يزيد الديجيتال من فترة عصيان العقدة AV (وهو فعل مشابه لتظير الودي). وتشتمل تأثيراته على البطينين تقاصر كمون العمل وفاصلة QT، وتغير في عودة الاستقطاب مع انقلاب في موجة T. الجواب هو (B).

8. لقد تبين أن كل المجموعات المذكورة ما عدا الديجيتال تتقص من الوفيات. الجواب هو (C).
9. على الرغم من أن الكابتوبريل وغيرها من مثبطات ACE مفيدة جداً في قصور القلب الاحتقاني، إلا أنه ليس لها أي تأثير على القلوصية القلبية. الجواب هو (B).
10. يخفف الديجوكسين من الفعالية الودية القادمة إلى القلب والأوعية ويخفض من إفراز الرينين (لأن الدواء يعوض الحاجة للاستجابات المعاكسة). الجواب هو (A).
11. إن البوتاسيوم هو الشاردة الإيجابية وحيدة التكافؤ الوحيدة الموجودة في القائمة، وهو يستخدم لمعكسة التسمم الخفيف إلى المتوسط بالديجيتال. الجواب هو (A).
12. لقد تبين أن عدد من حاصرات بيتا بما فيها الكارفينيدول، تطيل الحياة عند مرضى قصور القلب حتى وأن كان لهذه الأدوية تأثير سلبي على القلوصية القلبية. ويعتقد أن تأثيراتها المفيدة تنبع عن آلية تأثير ما أخرى. الجواب هو (A).
13. إن الدوبيوتامين هو مثقل انتقائي لمستقبلات β وهو غالباً ما يستخدم في قصور القلب الحاد. الجواب هو (C).
14. إن الدواء المفضل في التسمم الشديد بأي من الفليكويزيدات القلبية هو أضداد الديجوكسين المسماة Digibind. وإن هذه الأجسام المضادة تتمتع بعدم اصطفاية تجعلها ترتبط مع مجموعة مختلفة من الفليكويزيدات القلبية. إن الأدوية الأخرى تستخدم في التسمم المتوسط المترافق مع ازدياد في الذاتية. الجواب هو (A).
15. على الرغم من أن الكينيدين هو مضاد لانظميات، فإن احتمال أحداثه للتسمم بالديجيتال أكبر بكثير من الليوكاين. (انظر السؤال 14). الجواب هو (G): الليدوكاين.
16. إن سبب الارتفاع الكبير في بوتاسيوم المصل هو تسمم مضخة الصوديوم $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ في أغشية كل الجسم. ولقد كان مصدر البوتاسيوم هو المسافة داخل خلوية، وخاصة من العضلات الهيكلية (بسبب الكتلة الكبيرة لهذا العضو).
17. إن المعالجة التقليدية للانسام الخفيف إلى المتوسط بالفليكويزيدات القلبية تتألف من: (1) إعادة البوتاسيوم المنخفض إلى قيمته السوية. في الحالة المتقدمة وفي معظم حالات الجرعات المفرطة جداً، فإن بوتاسيوم المصل يكون مرتفعاً. إلا أنه في العديد من حالات التسمم الخفيف إلى المتوسط، يكون بوتاسيوم المصل منخفضاً (بسبب الاستعمال المتزايد للمدرات) أو طبيعياً. وإذا ما كان من المؤكد أن الجرعة المفرطة ليست كبيرة وبوتاسيوم المصل منخفضاً، عندها يجب إعطاء البوتاسيوم. إلا أنه لا يجب أبداً وضع البوتاسيوم فوق 5-4 مل/ل ذلك أن فرط البوتاسيوم هو أيضاً مولد لانظميات. وفي بعض الحالات (التي يحدث فيها إقياء وإسهال واستعمال مفرط لمدرات العروة) فإننا نجد انخفاضاً في مغنيزيوم المصل، وإن تصحيح هذا النقص يصحح اللانظميات. (2) استعمال مضاد اللانظميات. وعادة ما يجرب الليدوكاين أولاً. (3) تجنب إجراء الصدمة الكهربائية للقلب DC cardioversion ما لم يحدث رجفان بطيني. إن هذه المقاريبات كان من الواضح أنها غير مناسبة في هذه الحالة من الانسمام الشديد. وإن الترياق المستخدم هو الأجسام المضادة للديجوكسين (Digibind).
18. إن شدة Fab المضادة للديجوكسين ذات تفاعل متصالب cross-react بشكل يمكنها من عكس وإبطال مفعول باقي الفليكويزيدات القلبية بما فيها الفليكويزيد القلبي oleander.

حساب المهارة الحفظية: حساب جرعة الصيانة

(انظر الفصل 3)

تساوي جرعة الصيانة: $\text{CL} \times \text{CP} \times \text{F}$ ، لذا:

فإن جرعة الصيانة لمرضى دو وظيفة كلوية سوية

$$= 7 \text{ مل/ل} \times 1.0 \text{ ناتوغرم/مل} \times 0.7 = 0.7 \text{ مل} \times 1.0 \text{ مل/ل} = 0.7 \text{ مل/ل}$$

$$= 10 \text{ مل/ل} \times 240 \text{ مل/ل} = 240 \text{ مل/ل}$$

إلا أن هذا المريض يملك 30% فقط من الوظيفة الكلوية السوية، لذا:

$$\text{CL} \text{ (كلي)} = 0.3 \times \text{CL} \text{ (كلي)} + \{60 \text{ (من تصفية كلوية)}\} \times \text{CL} \text{ (كلي)}$$

$$\text{CL} \text{ (شاملة)} = 0.3 \times 0.6 \times 7 \text{ مل/ل} + 0.4 \times 7 \text{ مل/ل}$$

$$\text{CL} \text{ (شاملة)} = 1.26 \text{ مل/ل} + 2.8 \text{ مل/ل} = 4.06 \text{ مل/ل}$$

$$\text{جرعة الصيانة} = 4.06 \text{ مل/ل} \times 1 \text{ مل/ل} = 0.7 \text{ مل/ل}$$

$$= 5.8 \text{ مل/ل} \times 139 \text{ مل/ل} = 0.7 \text{ مل/ل}$$

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- شرح السمات المميزة لكل مجموعة من المجموعات الأربعة الرئيسية من مضادات الانظميات والأدينوزين.
- تعداد اثنين أو ثلاثة من أهم الأدوية في كل مجموعة من المجموعات الأربعة.
- تعداد التأثيرات الجانبية الرئيسية لهذه الأدوية.
- شرح آلية التنشيط الانتقائي بمضادات الانظميات ذات التأثير المخدر الموضعي.
- تفسير كيف أن شرط بوتاسيوم الدم ونقص بوتاسيوم الدم أو مضاد الانظميات بإمكانها التسبب بحدوث لانظميات.

تعلم التعاريف التالية

جدول 14-1: تعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|---------------------------------|--|
| الذاتية الشاذة | ذاتية ناعمة للخطي تنشأ في أي مكان غير العقدة الجيبية الأذنية |
| النقل الأذني | هو نقل نبضة لا تتبع السيل المين في الشكل 1-14 أو التي تعود وتدخل النسيج المشابك |
| الرجفان الأذني، الرجفان البطيني | لانظميات شائعة تشمل على عودة الدخول السريع والحركة العشوائية للنبضات عبر نسيج الأذنين أو البطينين؛ وإن الرجفان البطيني (ولكن ليس الأذني) يصبح مميتاً إن لم يتم إنهاؤها خلال دقائق قليلة |
| فترة العسيان الفعالة | الفترة التي يجب أن تمر بعد بلوغ النبضة للذروة في مكان ما من القلب قبل أن يتمكن كيون فعل جديد من الانتقال في هذه الخلية أو النسيج |
| أدوية المجموعة I, II, III, IV | طريقة لتصنيف مضادات الانظميات، وهي تدعم أحياناً تصنيف فوفان - ويليامز، وهو يعتمد على القناة أو المستقبل المتأثر |
| تسرع قلب عقدي | لانظمية شائعة بعودة الدخول تمر عبر العقد AV؛ ذارة عود الدخول |
| لانظمية عودة الدخول | لانظمية تحدث بسبب شذوذ النقل، وهي تشتمل على المرور المتكرر للنبضة عبر النسيج الذي تمت استثارته بنفس النبضة |
| التنشيط الانتقائي | هو قدرة أدوية معينة على التنشيط الانتقائي للعناقل ذات الأغشية الأكثر قابلية للاستارة، وهذا ما يجعل المناطق الأخرى غير متأثرة نسبياً |
| التسرع البطيني | لانظمية شائعة جداً، وهي غالباً ما تترافق مع احتشاء العضلة القلبية؛ وقد يشتمل تسرع القلب البطيني على ذاتية شاذة أو نقل شاذ، وهو عادةً ما يخفض نتاج القلب وقد يتدهور إلى رجفان بطيني؛ ولهذا الأسباب فإنه يستلزم معالجة فورية |

المفاهيم

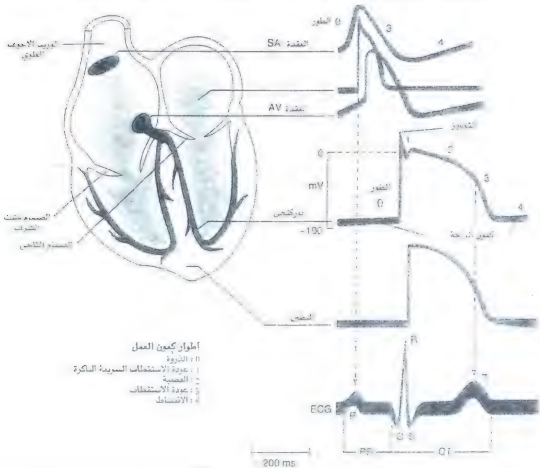
من الشائع أن تحدث اللانظميات القلبية بوجود مرض قلبي سابق. وهي أشيع سبب للموت عند المرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية. كما أنها أيضاً أخطر تظاهر للتسمم بالديجيتال وهي غالباً ما تترافق مع التخدير، شرط نشاط البوق، واضطرابات الشوارد.

الفيزيولوجية المرضية

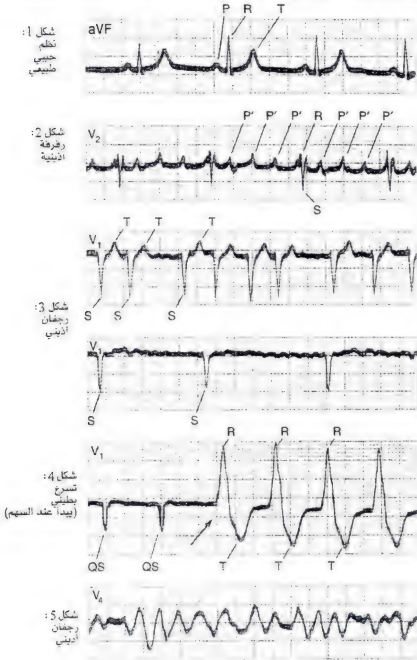
A. ما هي اللانظميات؟ يعتمد عمل القلب الطبيعي على توليد نبضة في ناعمة الخطي الطبيعي (وهو العقدة الجيبية الأذنية [SA]) ونقلها عبر عضلة الأذين، ثم عبر العقدة الأذنية البطينية (AV)، ثم عبر جهاز بوركنجي

الناقل، ثم إلى عضلة البطين (شكل 14-1) ويستلزم ناظم الخطى والنقل الطبيعيين وجود كمونات فعل طبيعية (وهي تعتمد على فعالية قنوات الصوديوم، الكالسيوم، البوتاسيوم) وذلك في ظل التحكم الذاتي المناسب. ولذلك تعرف الاضطرابات بطريقة النقي أي أن أي نظم ليس بنظم جيبى طبيعى (NSR) هو لانتظمة.

F. آليات توليد الاضطرابات: إن الذاتية الشاذة abnormal automaticity والنقل الشاذ (بعودة الدخول) هما الأليتان الرئيسيتان للاضطرابات. ومن الاضطرابات الهامة سريراً تذكر الرفرفة الأذينية، الرجفان الأذيني (AF)، عود الدخول القفدي الأذيني البطيئ (نوع شائع من التسرع فوق البطيني [SVT])، الضربات البطينية المأكدة (PVBs)، التسرع البطيني (VT)، والرجفان البطيني (AF). ويبين الشكل 14-2 أمثلة على منطلقات كهربائية القلب تبين نظاماً جيبياً طبيعياً وبعض هذه الاضطرابات الشائعة. إن Torsade de Pointes هو لانتظمة بطينية ذات أهمية دوائية كبيرة لأنها غالباً ما تتجم عن مضادات اللانظمة، خاصة الأدوية التي تطيل فاصلة QT. يظهر على التخطيط على شكل تسرع بطيني عديد الأشكال. وغالباً ما يتأرجح ارتفاع مركب QRS صعوداً ونزولاً. كما تترافق هذه الحالة أيضاً مع متلازمة QT الطويلة، وهي عبارة



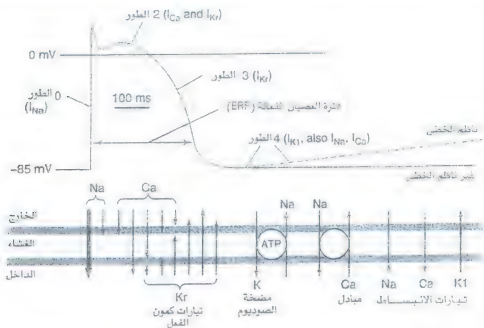
الشكل 14-1: شكل ترسمي للقلب وللفعالية الكهربائية الطبيعية (قراءات من داخل الخلية من المناطق من ECG هو تسجيل تشافير موجات نزع الاستقطاب المشار إليها ومن ECG). وعودة الاستقطاب في القلب على سطح الجسم. وتتولد موجة P عبر إزالة استقطاب الأذينات، و QRS عبر إزالة استقطاب البطينات، وموجة T عبر عودة استقطاب البطينات، وإن فاصلة PR هي قياس الزمن من الأذين إلى البطين. وتشير فترة QRS إلى الوقت اللازم لكل الخلايا البطينية حتى تتعمل (أي هو زمن النقل داخل البطيني). • تكمس فاصلة QT كمون الفعل البطيني.



الشكل 14-2: مخططات كهربائية القلب للنظم الجيني الطبيعي وبعض الانظميات الشائعة. إن الموجات الرئيسية (P, R, Q, S, T) مرمزة في كل تخطيط ما عدا في الشكل 5 حيث تكن الفعالية الكهربائية عشوائية ولا يمكن تمييز أي من هذه الموجات.

عن تطاول موروث شاذ في فاصلة QT ناجم عن طفرات في جزيئات القناة I_{Kr} أو I_{Ks} .

C. الشعاعية الكهربائية الطبيعية في الخلية القلبية: إن كمونات الفعل الخلوية المبينة في الشكل 14-1 هي نتيجة لحركة الشوارد عبر الأيونية المرتبطة بالفولتاژ وآليات التناقل. إن هذه العمليات مبينة في الشكل 14-3. وفي معظم أجزاء القلب، يهيمن تيار الصوديوم (I_{Na}) على صعود كمون العمل وهو أهم العوامل المحددة لنقل كمون الفعل هذا. وبعد تفعيل قصير جداً، فإنه يدخل فترة أطول من اللافعالية. وفي العقدة AV، فإن تيار الكالسيوم I_{Ca} يهيمن على ارتفاع النبضة. أما هضبة كمون الفعل فيسيطر عليها تيار الكالسيوم (I_{Ca}) وتيار البوتاسيوم المعيد للاستقطاب (I_{Kr}).



الشكل 3-14: مكونات كيمياء فعل الفشاء (AP) في خلية بوريكتجي أو خلية بطينية نموذجية. إن موجات AP، والتي يرمز لها بالأول 0-3، تولد بواسطة عدة تيارات شاردية. وإن عمل مضخة الصوديوم ومبادل الصوديوم والكلسيوم ينطوي أساساً على المحافظة على حالة ثبات للشوارد ionic steady state خلال عمليات التفعيل المتكررة. لاحظ أن تيارات صغيرة لكن مهمة تحبس الشوارد الأيونات، (طول 4) إضافة للفعالية المضخة والمبادل. أما في خلايا غير ناظفات الخلية، فإن تيار البوتاسيوم الخارج خلال الطور 4 كافٍ للحفاظ على كيمياء فعل راحة سلبي ثابت، كما هو مبين في الخط الفائق إلى يمين المخطط، إلا أنه في خلايا نواظم الخلية، فإن تيار البوتاسيوم أصغر وتكون تيارات عودة الاستقطاب (صوديوم، كالسيوم، أو كلاهما) خلال الطور 4 كبيرة بما يكفي للفرع التدريجي لاستقطاب الخلية خلال الانقباض (مبينة بالخط المتقطع).

وعند نهاية الهضبة، فإن Ca^{2+} يسبب عودة استقطاب سريعة. وتتعلق فترة عصبيات الخلية القلبية بمدى سرعة تحرير قنوات الصوديوم من التثبيط (التعطيل inactivation). وإن التحرر من عدم الفعالية يعتمد على كل من كيمياء الفشاء (والتي يتأثر بها زمن عودة الاستقطاب وتركيز البوتاسيوم خارج الخلية) وعلى أفعال الأدوية التي ترتبط إلى قناة الصوديوم، أي حاصرات أكتية الصوديوم. إن الآليات الناقلة (مضخة الصوديوم ومبادل الصوديوم والكلسيوم) تساهم بشكل قليل فقط في شكل كيمياء العمل (إلا أنها مهمة جداً للحفاظ على المروج الشاردية الذي تعتمد عليه تيارات الصوديوم والكلسيوم والبوتاسيوم). وتعمل مضادات الانظمة على واحد أو أكثر من التيارات الرئيسية الثلاثة (I_{Na} , I_{Ca} , I_{K}) أو على أنظمة المرسال الثانوي التي تقوم بتعديل هذه التيارات. D. التصنيف الدوائي: غالباً ما تصنف مضادات الانظمة باستخدام نظام يعتمد بشكل ضعيف على الأكتية أو المستقبلات المشتركة في آلية تأثير هذه الأدوية (شكل 14-4). ويحدد هذا النظام أربعة مجموعات، وهي عادة ما يرمز لها بالأرقام الرومانية I-IV:



شكل 14-4: مجموعات الأدوية المدروسة في هذا الفصل.

I. حاصرات قناة الصوديوم

II. حاصرات بيتا

III. حاصرات قناة البوتاسيوم

IV. حاصرات قناة الكالسيوم

وهناك مجموعة تضم أدوية مختلفة هي الأدينوزين، الديجيتال، شاردة البوتاسيوم، وشاردة المغنيزيوم.

المجموعة II (المضدرات الموصضة)

A. الأنواع الرئيسة: يمكن تقسيم أدوية المجموعة I على أساس تأثيراتها على مدة كمون الفعل. إن أدوية المجموعة IA (النمط الرئيسي لها هو الكينيدين) تطيل كمون الفعل. أما أدوية المجموعة IB فتقتصر من كمون الفعل في بعض النسخ القلبية (نمطها الرئيسي هو الليدوكائين). أما أدوية المجموعة IC فلا تأثير لها على مدة كمون الفعل (النمط الرئيسي لها Flecainide).

B. آلية التأثير: على اعتبارها مضدرات موضعية، فإن كل أدوية المجموعة I تبطئ أو تحصر النقل (خاصة في الخلايا منزعجة الاستقطاب) وتبطئ أو تخمد نواظم الخلية الشاذة حيثما تعتمد هذه الآليات على اقنية الصوديوم. وترتبط الأدوية المفيدة لقناة الصوديوم إلى مستقبلاتها بشكل أسهل كثيراً عندما تكون هذه القناة مفتوحة أو غير مفعلة منه عندما تكون بحالة عود استقطاب كامل ومتحررة من دورة التشبث السابقة. وتستهلك الاقنية الشاذية في النسيج المولد للانظميات وقتاً أطول في الحالة اللامفعلة أو المفتوحة من مما تفعله الاقنية في النسيج الطبيعي، ولذلك، فإن مضادات الانظميات هذه تقوم بحصر القنوات في النسيج الشاذ بشكل أكثر فعالية من الاقنية في النسيج الطبيعي. وكنيجة لذلك، فإن حاصرات قنوات الصوديوم المضادة لانظميات تعتمد على الحالة state-dependent أو تعتمد على مدى استعمال الاقنية use-dependent في عمدها أي أنها تثبث انتقائياً النسيج الذي ينزع استقطابه بشكل كثير التكرار (مثلاً خلال تسرع القلب الشديداً) أو انتقائياً للنسيج الذي ينزع الاستقطاب سبباً خلال الراحة (بسبب نقص الأكسجة مثلاً). إن تأثيرات الأدوية الرئيسية للمجموعة I ملخصة في الجدول 2-14 والشكل 5-14.

1. الأدوية التي تعمل عمل المجموعة IA: إن الكينيدين هو الدواء الرئيسي للمجموعة IA. وتشتمل الأدوية الأخرى ذات عمل المجموعة IA على الأميودارون، بروكاين أميد، والديزوبيramid. وهي تؤثر على كل من الانظميات الأذنية والبطينية. وتحصر هذه الأدوية PR، ولذلك فهي تبطئ سرعة النقل في الأذنين، والباف بورتنجي، والخلايا البطينية. وإن الانخفاض في سرعة النقل البطيني ينجم عنها ازدياد مدة QRS على ECG. بالإضافة لذلك، فإن هذه الأدوية تحصر ER، ولذلك، فإنها تزيد من كمون الفعل (AP) وفترة العصيان الفعالة (ERP) إضافة

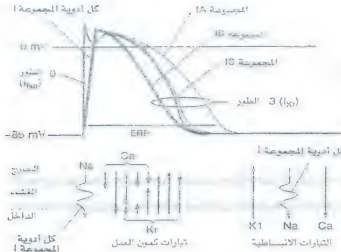
جدول 2-14: خصائص الأنماط الرئيسية لمضادات الانظميات.

| الدواء | المجموعة | نصف التصر | تأثير الإعطاء | فاصل PR | مدة QRS | فاصل QT |
|-----------------------|----------|------------|---------------|---------|---------|---------|
| Adenosine | المتنوعة | 3 ثوان | IV | ↑ | - | - |
| Amiodarone | III, IA | 10-1 أسبوع | ضعوي، IV | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑↑ |
| Bretylium | III | 4 سا | IV | - | - | 1- |
| Disopyramide | IA | 6-8 سا | ضعوي | ↑ أو ↓ | ↑↑ | ↑↑ |
| Esmolol | II | 10 د | IV | ↑↑ | - | - |
| Flecainide | IC | 20 سا | ضعوي (طفيف) | ↑ | ↑↑ | - |
| Ibutilide, dofetilide | III | 6-7 سا | ضعوي | - | - | ↑↑↑ |
| Lidocaine | IB | 1-2 سا | IV | - | - | - |
| Mexiletine, tocainide | IB | 12 سا | ضعوي | - | - | - |
| Procainamide | IA | 2-4 سا | ضعوي، IV | ↓ أو ↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| Propranolol | II | 8 سا | ضعوي، IV | ↑↑ | - | - |
| Quinidine | IA | 6 سا | ضعوي، IV | ↓ أو ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Sotalol | III | 7 سا | ضعوي | ↑ | - | ↑↑↑ |
| Verapamil | IV | 7 سا | ضعوي، IV | ↑↑ | - | - |

↑ يزيد البريتيليوم من مدة كمون الفعل في الخلايا الانفرارية.

↑ يمكن أن تقتصر PR عبر الفعل المضاد للمستكرين أو تزداد عبر الفعل الحاصر للقناة.

↑ إن الليدوكائين والميكسليتئين والتروكينيدين تبطئ من سرعة النقل في الخلايا البطينية المقفرة منزعجة الاستقطاب لكن ليس في النسيج الطبيعي.



الشكل 14-5: شكل ترميزي لتأثيرات أدوية المجموعة I. لاحظ أن كل أدوية المجموعة I تقصص كلاً من تيارات الصوديوم في الطور 0 والطور 4 في الخلايا المعرضة (تبدو منخفضة غامقة). كما أن أدوية المجموعة IA تقصص من تيار البوتاسيوم (IKr) وتطيل مدة AP هذا بنجم عنه تطاول كبير في فترة الخصبات القليلة. إن لأدوية المجموعة IB والمجموعة IC تأثيرات مختلفة (أو ليس لها أي تأثيرات) على تيار البوتاسيوم وبذلك فهي تقصص أو لا يكون لها تأثير على مدة كمون الفعل.

بإضفاء سرعة النقل ونظام النقل المتعددة. إن الزيادة في مدة كمون الفعل تولد زيادة في فاصلة QT (جدول 14-2). إن للأميودارون تأثيرات مشابهة على تيار الصوديوم وهو الأكثر إطالة AP. وهو غالباً ما يعتبر من أدوية المجموعة III حتى وإن كان من الواضح أنه يعصر قنوات الصوديوم والذي هو من فغل أدوية المجموعة I.

2. الأدوية التي تعمل عمل المجموعة IB: إن البريكينولول هو الدواء الرئيس لأدوية هذه المجموعة. وهناك أيضاً Mexilitine و Tocoindine. ويعمل الليدوكائين بشكل انتقائي على تسريع بورتيني أو التسريع البطيئي المصاب بالانقباض أو متروخ الاسترخاء وله تأثير قليل على التسريع البطيئي. وينتشر هذا الدواء من سدة شون الفعل. ولكن نظراً إلى أنه يعطى بجرعات عالية من الوضوع الغير ضال، فإنه لا يقصر (بل حتى أنه حتى أنه يمكن أن يطيل) من فترة السمينان الفعالة. وإن Mexilitine و Tocoindine تأثيرات مشابهة. ونظراً إلى أن لهذه الأدوية تأثيرات قليلة على الخلايا القلبية السوية، فإن تأثيراتها على ECG قليلة (جدول 14-2). إن ال phenytoin هو مثبّط اختلاج وهو ليس مثبّط موضعي، ديثيئي، وهو يصنّف أحياناً مع أدوية المجموعة IB لأنه يشتمل أن يستخدم لتعاكسة الانظمةيات الحديثة دنديجيتال، وهو يشبه الليدوكائين في إقتضاره إلى التأثير المهم على ECG السوي.

3. الأدوية التي تعمل عمل المجموعة IC: إن ال Flecainide هو الدواء الرئيس لأدوية المجموعة IC. إن encainide و moricizine والبروبيانفون propafenone هي أيضاً أعضاء في هذه المجموعة. ولا تأثير لهذه الأدوية على مدة كمون النقل البطيئي ولا على فاصلة QT. إلا أن هذه الأدوية هي مثبطات قوية لتيار الصوديوم، وإمكاناتها إعطاء سرعة النقل في الخلايا البطيئية والأذينية إلى حد كبير. وهي تزيد من مدة QRS على ECG.

C. المجموعة II: الأدينين

D. الاستعمالات السمية والتأثيرات الجانبية:

1. أدوية المجموعة IA: يستخدم quinidine في ثلاث أنواع مختلفة: سامة تلك المزمنة والتي تتطلب معالجة خارج المستشفى. ويمكن أن تستجيب له كلاً من الانظمةيات الأذينية والبطيئية. وإن لما procainamide و disopyramide استعمالات مشابهة. كما ينصح استخدام البروكائين أميد في الانظمةيات الحادة خلال الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية.

ويسبب الكينيدين حدوث حالة التشنج بالكينا cinchonism (سدا، حوار، طنين)؛ تثبط عضلة القلب؛ انزعاج هضمي؛ وارتكاسات البريغية (مثل فرطية نقص الصفائح)، وكما لوحظت في الفصل 13. فإن الكينيدين يقلل من تصفية الديجوكسين وقد يزيد من التراكيز السمية له بشكل خطير. ويسبب البروكائين أميد عبوط التوتر الشرياني (خاصة عندما يستعمل بالطريق الجهازي) ومتلازمة عكوسة شبيهة بالذاب الحمائي. إن الليدوكائين تأثيرات جلية مضادة للمسكارين وهو قد يعرض حدوث قصور قلب احتقاني.

إن أدوية المجموعة IA يمكن أن تسبب حدوث لانظيمات جديدة. وإن حالة Torsade de pointes تترافق بشكل خاص مع الكينيدين والأدوية الأخرى التي تطيل فترة AP (ما عدا الأميودارون). وسنناقش التأثيرات الجانبية للأميودارون لاحقاً.

وعادة ما يفاقم فرط بوتاسيوم الدم التأثيرات الجانبية القلبية لأدوية المجموعة A، وغالباً ما تتم معالجة الجرعة المفرطة لهذه الأدوية بالأكاتات الصوديوم sodium lactate (لمعكسة الانظيمات الناجمة عن هذه الأدوية) وبمشابهات الودي الرافعة للضغط (لمعكسة هبوط الضغط الناجم عنها) إذا ما دعت الحاجة لذلك.

2. أدوية المجموعة IB، يفيد الليدوكائين في اللانظيمات البطينية الحادة، خاصة الحادثة في سياق الإقفار، كما يحدث مثلاً بعد احتشاء العضلة القلبية. ولا تستجيب اللانظيمات الأذينية إلا إذا كانت ناجمة عن الديجيتال، وإن mexiletine والتوكينيد تأثيرات مشابهة وهي تعطى عن طريق الفم، وعادة ما يعطى الليدوكائين وريدياً، إلا أن إعطاؤه في العضل ممكن أيضاً. وهو لا يعطى أبداً عن طريق الفم وذلك لأن تأثير المرور الأول first-pass الذي يخضع له كبير جداً ويمكن لمستقبلاته أن تكون سامة للقلب.

نادراً ما يسبب Lidocaine و mexiletine و Tocainide التأثيرات الجانبية التقليدية للمخدرات الموضعية (مثل تيبه CNS، بما فيها الاختلاجات): التثبيت القلبي الوعائي (عادة طفيف الأثر)؛ والألبرجية (عادة ما يحدث طمح إلا أنه قد يمتد ليصبح تاقاً). ويمكن Tocainide أن يسبب غياب المحببات agranulo cytosis. كما يمكن لهذه الأدوية أيضاً أن تحرض حدوث لانظيمات، ولكن هذا أقل شيوعاً مما يسببه أدوية المجموعة IA، ويزيد فرط بوتاسيوم الدم من السمية القلبية.

3. أدوية المجموعة IC: إن flecainide فعال في كل من اللانظيمات الأذينية والبطينية إلا أن استخدامه مقبول فقط لتسرع القلب البطينية المعنفة التي تميل إلى أن تتفاقم الرجفان البطيني VF في أي وقت مما يسبب حدوث «الموت المفاجئ»، وأيضاً لأنواع متعددة من التسرعات فوق بطينية المعنفة.

إن للفليكنيد ومشتقاته congeners احتمالاً أكبر من باقي مضادات اللانظيمات لأن يفاقم أو يسبب حدوث اللانظيمات (تأثير مسبب لانظيمات). وإن هذا التأثير الجانبى بدأ جدياً في تجربة اللانظيمات التثلية Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) وهي تجربة سريرية كبيرة على أدوية المجموعة IC عند الناجين من احتشاء العضلة القلبية. ولقد بينت نتائج التجربة أن أدوية المجموعة IC سبب وفيات أكثر مما سببه الدواء الموضع placebo. ولذلك يقتصر استخدام أدوية المجموعة IC اليوم على اللانظيمات التي فشلت في الاستجابة للأدوية الأخرى. وتسبب هذه الأدوية أيضاً تأثيرات جانبية على CNS تشابه تلك التي يحدثها المخدرات الموضعية، ويزيد فرط بوتاسيوم الدم من السمية القلبية لهذه الأدوية.

4. الأميودارون كحالة خاصة: إن الأميودارون amiodarone فعال في معظم أنواع اللانظيمات وهو يعتبر الأكثر فعالية من بين جميع اللانظيمات. وهذا قد يعود إلى أن له طيف تأثير واسع؛ فهو يحصر قنوات الصوديوم والكلسيوم والبوتاسيوم ومستقبلات بيتا. إلا أنه ويسبب تأثيراته الجانبية، فإنه يدخل لاستخدامه في اللانظيمات المقاومة للأدوية الأخرى.

يسبب الأميودارون ترسبات بلورية في القرنية والجلد، سوء وظيفة درقية (نقص أو فرط نشاط)، مثل paresthesia، رجفان tremor، وتليف رئوي. وتادراً ما يسبب الأميودارون حدوث لانظيمات جديدة، وربما يعود ذلك إلى أنه يحصر قنوات الكلسيوم وحاصرات بيتا إضافة لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم.

المجموعة II (حاصرات بيتا)

A. الانسائط الرئيسية، والآليات، والتأثيرات: لقد درست حاصرات بيتا بتفصيل أكبر في الفصل 10. إن البرويرانولول والإزمولول هما التمثطان الرئيسيان لحاصرات بيتا المضادة للانظيمات. إن آلية تأثيرها في اللانظيمات يعود أساساً لحصر مستقبلات بيتا القلبية وإنقاص cAMP، وهذا يؤدي إلى تخفيض كل من تيارات الصوديوم والكلسيوم وتثبيت توازن الخصى الشاذة. إن العقدة AV حساسة بشكل خاص لحاصرات بيتا؛ وعادة ما يحدث تطاول فاصلة PR بتأثير أدوية المجموعة II (الجدول 14-2). وفي بعض الحالات يمكن لهذه الأدوية أن يكون لها بعض التأثير المخدر الموضعي (حاصر لقنوات الصوديوم) في القلب. ولكن هذا التأثير نادر على الأرجح في التراكيز المستخدمة سرورياً.

B. الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية: إن الإزمولول هو حاصر بيتا ذو مفعول تأثير قصيرة جداً ويعطى وريدياً، هو يستخدم حصرياً في اللانظيمات الحادة. ويشيع استخدام البرويرانولول والتهوريولول والفيغولول كدوية وقائية عند المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية. وتعطى هذه الأدوية تأثيراً واهياً لمدة ستنين أو أكثر بعد الاحتشاء. إن التأثيرات الجانبية لحاصرات بيتا هي نفسها عند مرضى اللانظيمات أو عند مرضى الحالات الأخرى. وفي حين أن مرضى اللانظيمات غالباً ما يكونون أكثر عرضة لانخفاض نواج القلب الناجم عن حاصرات B

من المرضى ذوي القلوب السوية، فإنه يجب ملاحظة أن الاستخدام الحكيم لهذه الأدوية يقلل من الترقى نحو قصور القلب الاحتقاني المزمن (الفصل 13) ويقلل أيضاً من حدوث اللانظميات التي يمكن أن تكون مميتة في هذه الحالة.

مهارة حفظية: مميزات حاصرات بيتا (انظر الفصل 10)

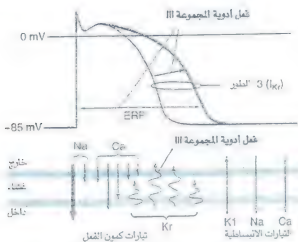
وصف المجموعات الهامة لحاصرات بيتا، مع شرح الحرائك الدوائية الأساسية، وأفعال الدواء على الجسم. الجواب في نهاية الفصل.

المجموعة III (حاصرات أقية البوتاسيوم)

A. الأنواع الرئيسية: إن الـ *sotalol* والـ *ibutilide* هما النعتان الرئيسيان لأدوية المجموعة III. إن السوتالول هو مركب مرآتي، أي أن له مفاكين بصريين: المسكب الأول هو حاصر بيتا فعال، وكلا المفاكين يساهمان في الفعل المضاد للانظميات. وإن المحضرات السريعة له تحتوي كلا المفاكين. إن الدوفيتيليد *dofetilide* هو دواء جديد حاصر لأقية البوتاسيوم. أما الأميداريون فهو غالباً ما يصنف ضمن أدوية المجموعة III لأنه يتطلب بشكل ملحوظ مدة AP إضافة لحصر أقية الصوديوم. إن البريتيليوم (*bretylum*) هو دواء قديم يجمع بين التأثيرات العامة الشالة للودي والتأثير الحاصر لأقية البوتاسيوم في النسيج المصابة بالإقفار.

B. الآلية والتأثيرات: إن أبرز ما يميز أدوية المجموعة III هو إطالة مدة كمون الفعل. وتجمع هذه الإطالة عن حصر أقية البوتاسيوم، المسؤولة عن عودة استقطاب كمون الفعل (شكل 14-6). تسبب إطالة AP ازدياد فترة العصبان الفعالة وتقلل من شدة القلب على الاستجابة لتسرع القلب الشديدة، ويحدث كل من الصاتولول والابوتيليد والنوفيتيليد والأميداريون (والكنيديين، انظر ما سبق) نفس هذا التأثير على معظم الخلايا القلبية؛ ولذلك يبدو تأثير هذه الأدوية على ECG على شكل ازدياد في فاصلة QT. إن N-استيل بروكاين أميد (NAPA) هو مستقلب للبروكاين أميد وهو يطيل أيضاً بشكل كبير من كمون الفعل وفاصلة QT، والبريتيليوم من ناحية أخرى يسبب إطالة AP بشكل رئيسي في الخلايا الإقفارية وتسبب تأثيرات طفيلة على ECG.

C. الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية: يستخدم البريتيليوم فقط في علاج اللانظميات المعندة الحادة بعد احتشاء العضلة القلبية، مثل الرجفان البطيني المعاد. ويمكن لهذا الدواء نادر الاستخدام قد

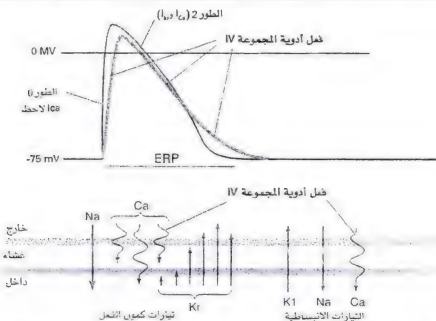


الشكل 14-6: شكل ترسمي لتأثيرات أدوية المجموعة III. إن كل أدوية المجموعة III تطيل مدة AP في الخلايا القلبية المعرضة عبر إلقاء البوتاسيوم الخارج. في الطور 3 (د)، الخطوط المتوجة، إن التأثير الرئيسي هو إطالة فترة العصبان الفعالة. لاحظ أن تيار البوتاسيوم الذي يحدث في الطور 4 أثناء الانقباض (د) لا يتأثر بهذه الأدوية.

يعرض حدوث لانظميات جديدة أو هبوط ضغط شديد، ويشيع استخدام السوتالول أكثر وهو متوفر لإعطائه بطريق الفم (جدول 14-2). ويمكن أن يسبب السوتالول حدوث torsade de pointes إضافة لعلامات الحصر الزائد لمستقبلات بيتا مثل بطء القلب الجيبي أو الريو. وينصح باستخدام الأبيتوليد والدوفيتيليد من أجل الرفرقة والرجفان الأذيني، وإن أهم تأثير جانبي لهما هو حدوث torsade de pointes. إن التأثيرات الجانبية للأميودارون وبقية أدوية المجموعة IA (والتي تشابه أدوية المجموعة III في حصرها لقنوات البوتاسيوم I_{Kr}) مذكور مع أدوية المجموعة IA.

المجموعة IV (حاصرات الكالسيوم)

- A. الأنواع الرئيسية: إن الفيراباميل verapamil هو النمط الرئيسي. كما أن الديلتيازيم هو أيضاً مضاد لانظميات فعال على الرغم من أن استخدامه في هذا المجال غير موافق عليه. أما النيفيديبين وغيرها من مركبات الداي هيدروبيريدين فهي غير مفيدة كمضادات لانظميات، وذلك قد يعود على أنها تخفف الضغط الشرياني بشكل يؤدي إلى حدوث فعالية ودية معاوضة متجهة إلى القلب، وإن هذا التأثير الأخير يسهل بدلاً من أن يكبت اللانظميات.
- B. الآلية والتأثيرات: إن الفيراباميل والديلتيازيم فعالين في اللانظميات التي يجب أن تعبر النسيج القلبي المعتمد على الكالسيوم (مثل العقدة الأذينية البطينية). وتسبب هذا الأدوية في النسخ التي تتطلب مشاركة النوع L من أقتية الكالسيوم تقيطاً إنقائياً لتيار الكالسيوم يعتمد على حالة الكالسيوم أو على مدى استخدام هذه الأقتية (الشكل 14-7). وتقتص سرعة النقل وتزداد فترة العصبية الفعالة عن طريق هذه الأدوية كما تزداد فاصلة PR (جدول 14-2).
- C. الاستعمالات السريعة والتأثيرات الجانبية: إن حاصرات أقتية الكالسيوم فعالة في تحويل عودة الدخول في العقدة الأذينية البطينية (تعرف أيضاً باسم تسرع القلب العقدي) إلى نظام جيبي طبيعي. واستخدامها الرئيسي هو في الوقاية من حدوث هذه اللانظميات العقدية عند المرضى المعرضين لتكرار حدوثها، كما أن هذه الأدوية فعالة عن طريق الفم؛ وإن الفيراباميل متوفر أيضاً للإعطاء بالطريق الخلائي (جدول 14-2). وإن أهم تأثير جانبي للفيراباميل هو فرط التأثير اندوائي، حيث أن القلووية القلبية والنقل عبر العقدة AV وضغط الدم يمكن أن تقتص بشكل كبير. راجع الفصل 12 من أجل الاستزادة حول التأثيرات الجانبية.



الشكل 14-7: شكل ترسمي لتأثيرات أدوية المجموعة IV في الخلايا القلبية الممتدة على الكالسيوم في العقدة AV (لاحظ أن ارتفاع AP يعود بشكل رئيسي إلى تيار الكالسيوم). وتقتص أدوية المجموعة IV من تيار الكالسيوم الداخل خلال كمون العمل وخلال الطور 4 (الخلوط المتوجعة). ونتيجة لذلك، تتباطأ سرعة النقل في العقدة AV ويطول زمن العصبية، كما يتباطأ نزع استقطاب ناظم الخطى خلال الطور 4 أيضاً فيما لو نجمت عن تيار كالسيوم زائدة عن الحد.

A. الأدينوزين: إن الأدينوزين هو من مكونات الجسم الطبيعية، ولكنه عندما يغطى بجهرات عالية (6-12 ملغ) على شكل دفعة وريدية فإن الدواء يبطئ بشكل كبير من النقل في العقدة الأذنية البطينية (جدول 14-2)، ربما عبر إحداث حالة فرط استقطاب هذا النسيج (عبر ازدياد K⁺) وعبر تخفيض تيار الكلسيوم. وإن الأدينوزين فعال جداً في إنهاء لانظميات العقدة AV، ونظراً لأن تأثيراته الجانبية قليلة جداً فقد أضحي الدواء المفضل لعلاج هذه النوع من الانظميات. وإن للأدينوزين فترة تأثير قصيرة جداً (حوالي 15 ثانية)، وتشتمل التأثيرات الجانبية التبعيه وهبوط الضغط، ولكن بسبب قصر مدة تأثير الأدينوزين، فإن هذه التأثيرات لا تحد من استخدامه. كما يمكن أن يحدث ألم صدري وزلة تنفسية.

B. مركبات الديجيتال: لقد درست تأثيرات الديجيتال في الفصل 13. ويستخدم أحياناً تأثير الديجيتال على القلب بفعل مشابه لنظير الودي في معالجة الانظميات السريعة الأذنية أو تلك الحادثة في العقدة AV. ففي الرضفة أو الرجفان الأذني، فإن الديجيتال يبطئ من النقل الأذيني البطيني بشكل يكفي لحماية البطينين من السرعات العالية جداً. وفي الانظميات الحادثة بعودة الدخول في العقدة AV، فإن الديجيتال يمكن أن يمارس فعلاً مثبطاً يكفي لإنهاء هذه الانظميات، ولقد أضحي هذا الاستخدام للديجيتال أقل شيوعاً منذ أن تم استعمال حاصرات الكلسيوم والأدينوزين كأدوية مفضلة للانظميات.

C. شاردة البوتاسيوم: يقوم البوتاسيوم بتثبيت نواظم الخلية المتنبذة، بما فيها تلك الناجمة عن التسمم بالديجوكسين. ويرافق نقص بوتاسيوم الدم مع زيادة حيوت الانظميات، وخاصة عند المرضى الذين يتناولون الديجوكسين. وعلى العكس، فإن مستويات البوتاسيوم الزائدة تثبط النقل ويمكن أن تسبب لانظميات بعودة الدخول. ولذلك فعند معالجة الانظميات، فإننا يجب أن نقيس مستوى بوتاسيوم المصل وتصحيحه إذا كان شاذاً.

D. شاردة المغنيزيوم: لم تدرس شاردة المغنيزيوم كما درست شاردة البوتاسيوم إلا أنه يبدو أن لها تأثيرات مثبطة مشابهة على الانظميات الناجمة عن الديجوكسين. كما يبدو أيضاً أن المغنيزيوم فعال في بعض حالات torsade de pointes.

قائمة الأدوية: انظر الجدول 14-2

الأسئلة

توجيهات: إن كلا من العبارات المرضية أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو -تسميات نصية. اختر جواباً فقط أو

متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

الأسئلة 1-3: مريض سمن مصاب بالتهاب مفاصل رئواني وداء قلبي مزمن، ويراد مع إعطائه البروكاين أميد. وهو يتناول الديجوكسين وهيدروكلوريتازيد والبوتاسيوم لمعالجة الداء القلبي.

1. عند اتخاذك قرار معالجة البروكاين أميد، فأي من العبارات التالية صحيحة؟

- (A) إن البروكاين أميد قد يسي، أو يسبب حدوث فرط نشاط الدرق
- (B) إن البروكاين أميد غير فعال في معالجة الانظميات البطينية
- (C) يطيل البروكاين أميد من فترة العصيان الشغالة في الخلايا الأذنية والبطينية
- (D) من الشائع إحداث البروكاين أميد لنقص الصفائح
- (E) من الشائع إحداث البروكاين للثيان والسنداع والطنين

2. لدى وضع برنامج علاجي بالبروكاين أميد لهذا المريض، فأي من العبارات التالية هي الأصح؟

(A) إن احتمال تداخل الدواء مع الديجوكسين يدفع إلى قياس مستويات الديجوكسين في الدم قبل وبعد البدء بالبروكاين أميد

(B) يجب تجنب حدوث فرط بوتاسيوم الدم لأنخفاض احتمال التسمم بالبروكاين أميد

(C) لا يمكن استعمال البروكاين أميد إذا ما كان لدى المرضى ريو لأن لهذا الدواء تأثيراً حاصراً لمستقبلات بيتا.

(D) إن البروكاين أميد تأثيراً يبلغ 20-30 ساعة

(E) إن البروكاين أميد غير فعال إذا ما أعطى عن طريق الفم

3. إذا ما ظهرت على المريض أعراض تسمم شديد بالبروكاين أميد بسبب جرعة مفرطة منه، فإن المعالجة المنطقية تتطوي على الإعطاء الفوري لـ

- (A) خالب chelator للكالسيوم مثل EDTA
(B) ديجيتال
(C) KCl
(D) نيتروبروسايد
(E) لاكتات الصوديوم
4. عادة ما يؤدي الليدوكاين عند استخدامه كمضاد للانظميات إلى
(A) زيادة مدة كمون الفعل
(B) زيادة القلوصية
(C) زيادة فاصلة PR
(D) إنقاص الذاتية الشاذة
(E) إنقاص كمون الراحة
5. يمكن استخدام كل ما يلي للمعالجة الفموية المزمنة للانظميات ما عدا
(A) Amiodarone
(B) Disopyramide
(C) Esmolol
(D) Quinidine
(E) Verapamil
6. فتاة عمرها 16 سنة لديها هجمات انتيائية من تسرع القلب. إن مضاد الانظميات الأفضل في معظم الحالات الحادة لتسرع القلب الناشئ من العقدة AV هو
(A) Adenosine
(B) Amiodarone
(C) Flecainide
(D) Propranolol
(E) Quinidine
7. أدخل مريض إلى المستشفى لدراسة ECG الشاذ لديه ويعتقد أنه تناول جرعة مفرطة من دواء مضاد للانظميات. أي من الأدوية التالية وما يرافقه من تأثيرات على ECG صحيح؟
(A) Quinidine: ازدياد فاصلة PR وانخفاض فاصلة QT
(B) Flecaïnide: ازدياد فاصلة PR, QRS, QT
(C) Verapamil: ازدياد فاصلة PR
(D) Lidocaine: قصر فاصلة QRS, RP
(E) Metoprolol: ازدياد مدة QRS
8. إن الأدوية التي تقصص تيار البوتاسيوم (I_{Kr}) وبالتالي تطيل مدة كمون الفعل تشتمل على كل مما يلي ما عدا
(A) Amiodarone
(B) Ibutilide
(C) Lidocaine
(D) Quinidine
(E) Sotalol
9. تشتمل التأثيرات الجانبية للكوينيدين على أي مما سيأتي؟
(A) التسمم بالكينا cinchonism
(B) إمساك
(C) الذآب الحمامي
(D) ازدياد تصفية الديجوكسين
(E) تحريض حدوث فرط نشاط الدرق
10. إن الدواء الذي يسبب فرط استقطاب يمنع نقل النبضات في العقدة AV هو
(A) Adenosine
(B) Digoxin
(C) Lidocaine
(D) Quinidine
(E) Verapamil
11. أي مما سيأتي هو دواء فعال عن طريق الفم يحصر أقتية الصوديوم وينقص من مدة كمون الفعل؟
(A) Adenosine
(B) Amiodarone
(C) Disopyramide
(D) Esmolol
(E) Fidocaine
(F) Lidocaine

- Mexiletine (G)
- Procainamide (H)
- Quinidine (I)
- Verapamil (J)

12. أي مما سيأتي يبطئ النقل عبر العقدة الأذينية البطينية بتأثيره الأساسي هو مباشرة على قنوات الكالسيوم.

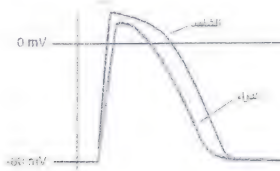
من النمط SL

- Adenosine (A)
- Amiodarone (B)
- Disopyramide (C)
- Eisopyramide (D)
- Flecainide (E)
- Lidocaine (F)
- Mexiletine (G)
- Procainamide (H)
- Quinidine (I)
- Verapamil (J)

13. أي مما سيأتي له نصف العمر الأطول من بين كل مضادات الانظميات؟

- Adenosine (A)
- Amiodarone (B)
- Disopyramide (C)
- Esmolol (D)
- Flecainide (E)
- Lidocaine (F)
- Mexiletine (G)
- Procainamide (H)
- Quinidine (I)
- Verapamil (J)

14. تم اختبار دواء في منجر الفيزيولوجية الكهربائية لدراسة تأثيراته على كمون شد الشلايا البطينية. ويبدو أن النتائج في الشكل أدناه. أي مما سيأتي هو الأكثر شبيهاً بهذا الدواء؟



- Adenosine (A)
- Disopyramide (B)
- Flecainide (C)
- Lidocaine (D)
- Verapamil (E)

توجيهات الأسئلة (15-20): تم اختيار أحد الخيارات المرقمة أيجدي بما يناسب أفضل ما يمكن السؤال المرقم. يمكن لكل

خيار أيجدي أن يتم اختياره مرة واحدة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره مطلقاً.

- Adenosine (A)
- Amiodarone (B)
- Disopyramide (C)
- Esmolol (D)
- Flecainide (E)
- Lidocaine (F)

Procainamide (H) Mexiletine (G)
Verapamil (J) Quinidine (I)

15. دواء مفيد جداً في تسرع القلب فوق البطيني؛ مدة تأثيره 10-15 ثانية
16. حاصر بيتا، وهو يستخدم بالطريق الوريدي فقط
17. دواء فعال عن طريق الفم يمكن أن يسبب طفح حرطري
18. مشتق من لحاء شجرة الكينا؛ فهو قد يسبب الطنين والإسهال
19. يسبب ذآب حمامي عكوس
20. حاصر لأقنية الصوديوم ذو تأثير ضئيل على مدة AP؛ مع نسبة عالية لحدوث اللانظميات

الإجابات

1. يطيل البروكاين أميد من فترة العصيان غير حصر أقنية الصوديوم وعبر إطالة كمون الفعل. إن كل العبارات الأخرى خاطئة. الجواب هو (D).
2. يسهل فرط بوتاسيوم الدم حدوث التسمم بالبروكاين أميد. إن البروكاين أميد فعال عن طريق الفم وتبلغ مدة تأثيره 2-4 ساعات (بشكله فوري التحرر). ولا يعرف أن البروكاين أميد يتداخل مع الديجوكسين كما أن فعله الحاصر لمستقبلات بيتا قليل أو معدوم. الجواب هو (B).
3. إن أكثر المعالجات فعالية لتسمم بالبروكاين أميد يبدو أنه لأكاتات الصوديوم المركز. إن هذا الدواء يمكن أن (1) يزيد تيار الصوديوم عبر زيادة المدرج الشاردي (2) ينقص ارتباط الدواء مع المستقبل عبر قلونة النسيج. الجواب هو (E).
4. ينقص الليدوكاين من الذاتية automaticity في البطينين؛ ولا يغير الدواء من كمون فعل الراحة أو مدة AP ولا يزيد من القلوصية. الجواب هو (D).
5. إن الأزمولول هو استر يتم استقلابه بسرعة عتق ولو أعطى غير الوريد؛ وهو غير فعال فيما لو أعطي فمياً. ولذلك، فإن الأزمولول غير مناسب للمعالجة المزمنة. الجواب هو (C).
6. إن حاصرات الكالسيوم فعالة في معالجة في معالجة تسرعات القلب فوق بطينية. إلا أن الأدينوزين هو يمثل فعاليتها في معظم حالات التسرعات المعقدة الحادة وهو أقل سمية بسبب مدة تأثيره القصيرة جداً. الجواب هو (A).
7. إن كل الارتباطات المذكورة غير صحيحة باستثناء الفيراباميل. إن هذا الدواء المجموعة IV وهو يزيد فاصلة PR. الجواب هو (C).
8. إن كل أدوية المجموعة IA والمجموعة III تنقص تيار البوتاسيوم خلال النبض 3 وتطيل كمون الفعل. إن الليدوكاين هو الدواء الرئيس للمجموعة IB وهو يقتصر من هذه الفترة تحت بعض الظروف. الجواب هو (C).
9. إن للكينيديين طيف واسع من التأثيرات الجانبية إلا أنه يسبب ازدياد (ونقصان) الحركة المعوية وغالباً ما يسبب الإسهال. ويسبب البروكاين أميد الذآب الحمامي، ويسبب الكوينيدين نقصان الصفيحات؛ ويسبب الأميودارون سوء وظيفة الدرق. الجواب هو (A).
10. إن مضاد اللانظميات الوحيد الذي يبدل من كمون الراحة للفترة AV هو الأدينوزين. ويبدو أنه يفعل قنوات البوتاسيوم I_{K1} في العقدة AV. ما يجعل كمون الغشاء أقرب إلى كمون نيرنست Nernst للبوتاسيوم؛ ولذلك يزيد الأدينوزين بشكل كبير من استقطاب هذا النسيج، مما يمنع انتقال كمونات العمل. الجواب هو (A).
11. إن أدوية المجموعة IB مثل الليدوكاين والميكسليتئين تحصر أقنية الصوديوم وتنقص من مدة كمون الفعل. إن الميكسليتئين (وليس الليدوكاين) فعال عن طريق الفم. الجواب هو (G).
12. إن الفيراباميل هو حاصر الكلس الموجود في القاذمة. (إن الأدينوزين وحاصرات بيتا تبطئ أيضاً من النقل الأذيني البطيني إلا أنها تعمل بشكل أساسي على أقنية الكالسيوم). الجواب هو (J).
13. إن للأميودارون مدة التأثير الأطول من بين كل مضادات اللانظميات (جدول 14-2). الجواب هو (B).
14. إن تأثير الدواء ألبين في الشكل يشتمل على إبطاء ارتفاع كمون الفعل وينقص طول عودة الاستقطاب وهذا هو تأثير أدوية المجموعة IB. الجواب هو (D)، الليدوكاين.
15. إن الدواء الوحيد في القائمة الذي يبلغ نصف عمره عدة ثوان هو الأدينوزين. الجواب هو (A).
16. إن الأزمولول هو حاصر بيتا الوحيد الموجود في القائمة. الجواب هو (D).
17. يمكن للكينيديين أن يسبب نقص الصفيحات؛ ويمكن لهذا أن يؤدي إلى نزوف نقطية تحت الجلد (فرغرية) الجواب هو (I).
18. إن الكينيديين والكينين يشقان من لحاء شجرة الكينا. الجواب هو (I).
19. كثيراً ما يسبب البروكاين أميد إيجابية اختبار الأجسام المضادة للنوى (ANA) بعد المعالجة المحلولة؛ وهذا يمكن

- أن يترقى لحدوث العلامات النموذجية للذاب المحدث، دوائياً (مدرات مفصلية وجلدية وجهازية إنما لا توجد تبدلات كلوية). الجواب هو (B).
20. إن المضادات للإنزيمات من المجموعة TC تآثرات قليلاً على مدة AP؛ وهي تترافق مع نسبة حدوث مرتفعة للإنزيمات المحدث بالادوية. الجواب هو (E).

جواب المهارة الحفظية: مميزات حاصرات بيتا

(انظر الفصل 10)

إن المجموعات الرئيسية لحاصرات بيتا وخصائصها الدوائية مرتبة في الجدول التالي:

| المميزات | المجموعة الفرعية لحاصرات بيتا |
|--|---------------------------------------|
| البيروبرانولول والأزمولول هما العمودان النمطان | غير الاصطناعية |
| اتينولول، أسميبيوتولول، والميتوبولول، هي الأدوية النموذجية، وربما تكون أقل خطورة عند مرضى الربو. | الاصطناعية استقبلات β_1 |
| أسميبيوتولول والتادولول هي الأدوية النموذجية، ربما تكون أقل خطورة عند مرضى الربو. | المقلدة الجزئية |
| التيمولول هو الدواء الرئيسي، مهمة لاستخدامها في الزرق | المفتقرة إلى تأثير مخدر موضعي |
| الاتينولول هو الدواء الرئيسي، قد تكون ذات نمية قليلة على CNS | ذات الاتحاد القليل في الدم |
| الأزمولول (استر) هو الأقصر تآثراً ويستخدم وريدياً فقط، أما التادولول فهو الأطول تأثيراً | الأدوية القصيرة والمفعلة التأثير جداً |
| الكارفيندولول والتاسينول | حاصرات β_1 و β_2 المشتركة |

المدرات

15

الأهداف

يجب أن تكون قادرًا على:

- تعداد الأنواع الخمسة الرئيسية للمدرات ووظيفتها مع مواقع عملها.
- شرح دوائيين ينقصان من ضيق البوتاسيوم خلال إدرار الصوديوم.
- شرح المعالجة التي تنقص من إخراج الكالسيوم عند المرضى المصابين بحمضيات بولية متكررة.
- شرح معالجة فرط كالسيوم الدم الشديد عند مرضى الكارمينوما المتقدمة.
- شرح طريقة لإنقاص حجم البول في البيلة القهقه الكلوية.
- تعداد التطبيقات والتأثيرات الجانبية الرئيسية للثيازيدات، مدرات العروة، والمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

تعلم التعاريف التالية

جدول 15-1: تعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|--------------------------------|--|
| مدر للبيكربونات | مدر يزيد انتشالاً من طرح بيكربونات الصوديوم. مثال: ميثبط الكاربونيك أنهيدراز |
| شدة تمدد البول | قطعة من النفرون تقوم بإزالة المواد المتحلة مع المحافظة على الماء؛ إن النزاع الصاعد السيليك والأنبوب المتلف البعيد هما قطعان تمتصان الملح بشكل قاعل وهما غير نفوذتان بالماء |
| الحمض الاستقلابي مضطرب الكلور | تغير في توازن الشوارد و pH في الجسم يشتمل على ارتفاع الكلور، تناقص تركيز البيكربونات، و تناقص pH في الدم. وهو نتيجة لإدرار البيكربونات |
| القلاء الاستقلابي منخفض الكلور | تغير في توازن الشوارد pH في الجسم يشتمل على انخفاض بوتاسيوم المصل وارتفاع pH الدم. وهو نتيجة للمدرات الثيازيدية ومدرات العروة |
| البيلة النخية كلوية المنشأ | فقدان القدرة التركيبية للكلية ينجم عن فقدان الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار (ADH موجود) |
| المدر الحافظ للبوتاسيوم | مدر يقلل من مبالغة البوتاسيوم بالصوديوم في الأنبوب الجامع؛ وهو ذواء يزيد من أطراح الصوديوم ويقلل من إطراح البوتاسيوم. مثل: حاصرات الألدوسترون |
| مدر لحمض البول | مدر يزيد إطراح حمض البول؛ وهو عادة ما يفعل ذلك عن طريق تثبيط عودة امتصاص حمض البول في الأنبوب القريب. مثال: إيثاكرينيك أسيد |

بعض المفاهيم

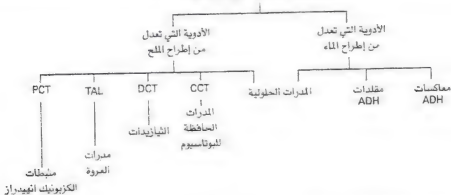
آليات النقل الكلوي والمجموعات الدوائية للمدرات

A. آليات النقل الكلوي: يتألف النفرون من عدة أقسام هي الأنبوب المعوج القريب (PCT)، القسم الصاعد النخيني (نغرة هائلة (TAL)، الأنبوب المعوج البعيد (DCT)، والأنبوب الجامع القشري (CCT). ولهذه الأقسام آليات مختلفة لإعادة امتصاص الصوديوم والشوارد الأخرى. ويعتمد تصنيف المدرات على هذه المواقع وعلى هذه العمليات الجارية في النفرون (شكل 15-1). ويمكننا توقع تأثيرات المدر من معرفة تأثيرها على وظيفة القطعة من النفرون التي يعمل عليها هذا المدر (شكل 15-2).

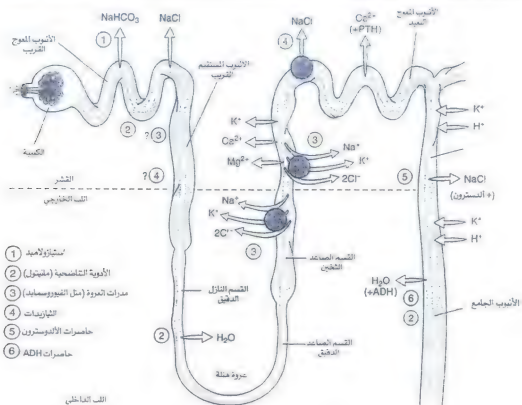
1. الأنبوب المعوج القريب (PCT) proximal convoluted tubule:

تقوم هذه القطعة بعملية صودة امتصاص معادلة للحلولية *osmotic diuresis* للحموض الأمينية، الجلوكوز، والكثير من الشوارد الموجبة. وهو أيضاً الموقع الرئيسي لعودة امتصاص كلور الصوديوم وبيكربونات الصوديوم. وإن آلية عودة امتصاص البيكربونات مبينة في الشكل 15-3. إن البيكربونات بعد ذاته يعاد امتصاصه بشكل ضعيف عبر غشاء اللعة!

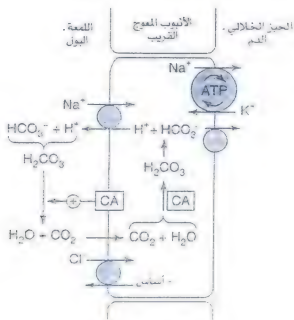
الأدوية المستخدمة في الأمراض الكلوية



الشكل 15-1: المجموعات الدوائية المدروسة في هذا الفصل (PCT): أنبوب معوج قريب، TAL: القسم النخيني الصاعد من عروة هائلة، DCT: أنبوب معوج بعيد، CCT: الأنبوب الجامع القشري.



الشكل 15-2: أنظمة النقل في الأنبوب البولي ومواقع عمل المدرات. تشير الدوائر مع الأسهم إلى التوافل الشاردية Contranporters والتي تكون هنداً لعمل المدرات المشار إليها بالأرقام. أما إشارات الاستفهام فتشير إلى أن موقع عمل الدواء معرّف بشكل مبدئي فقط أو غير موثق كلياً.



الشكل 15-3: آليات عودة امتصاص بيكرينات الصوديوم في خلية الأنبوب القريب. CA: كاربونيك أنهيدراز.

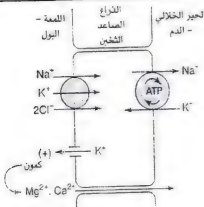
إلا أن تحويل البيكروونات إلى ثاني أكسيد الكربون عبر حمض الكربون يسمح بعودة الامتصاص السريعة لثاني أكسيد الكربون. ويمكن بعدها إعادة توليد البيكروونات من ثاني أكسيد الكربون داخل الخلية الأنثوية ونقلها إلى الحيز الخلالي. ويجري إعادة امتصاص الصوديوم بشكل منفصل من اللعنة بالتبادل مع شوارد الهيدروجين ونقلها إلى الحيز الخلالي بواسطة مضخة الصوديوم. إن الكاربونيك أنهيدراز هو الأنزيم اللازم لعملية عودة امتصاص البيكروونات على الحافضة الفرجونية وفي السيوتوبلازما، وهو هدف عمل المدرات المثبطة للكاربونيك أنهيدراز. إن الأنبوب القريب مسؤول 50% أو أكثر من عودة الامتصاص الكلي للصوديوم. كما أن الإفراز الفعال وعودة امتصاص الحموض والأسس الضعيفة يتم أيضاً في PCT. تحدث معظم عمليات نقل الحموض الضعيفة في القطعة المستقيمة S₂ من الأنبوب القريب، بعد القسم الموج، وإن نقل حمض البول يحتل أهمية خاصة وهو هدف لبعض الأدوية المستخدمة في علاج القرقس (الفصل 35). ويتم نقل الأسس الضعيفة في القطعتين S₁ و S₂.

2. القسم الثخين الصاعد من عروة هائلة (TAL): يضع هذا القسم الصوديوم والبوتاسيوم والكلور خارج اللعنة إلى الحيز الخلالي للكلية. كما أنه موقع أساسي لإعادة امتصاص الكلسيوم والمنغنيزيم. كما هو مبين في الشكل 15-4، ويتم عودة امتصاص كل من الصوديوم والبوتاسيوم والكلور باستعمال حامل واحد تستفيد مدرات العروة في عملها. إن هذا الناقل المساعد يوفر مدرج التراكيز اللازمة لآلية التركيز بالتيارات المضادة countercurrent- concentrating mechanism وهو مسؤول عن عودة امتصاص 30-40% من الصوديوم المرشح في الكلية. ونظراً لأنه يجري ضخ البوتاسيوم إلى الكلية قادماً من كل من اللعنة والحيز الخلالي، فلا بد من وجود طريق تخرج منه هذه الشوارد؛ وهذا الطريق يؤدي إلى اللعنة عبر قناة انتقائية للبوتاسيوم. ونظراً إلى أن البوتاسيوم المنتشر عبر هذه القنوات لا تصحبه أي شوارد سالبة، فإن شحنة موجبة تتراكم داخل اللعنة. وإن هذا الكمون الموجب المتراكم هو الذي يوفر القوة الدافعة لعودة امتصاص الكلسيوم والمنغنيزيم.

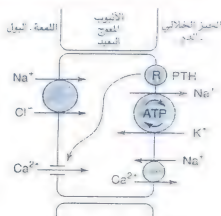
3. الأنبوب الموج النحيف (DCT): تصبغ هذه القطعة بشبكة غشائية للصوديوم والكلور خارج لعة النضرون عبر الحامل البين في الشكل 15-5. وإن هذا الناقل المساعد يتم استهداف من عمل المدرات الثيازيدية. وإن الأنبوب الموج مسؤول عن 10-15% تقريباً من عودة امتصاص الصوديوم. كما تتم عودة امتصاص الكلسيوم أيضاً في هذه القطعة تحت سيطرة هرمون جارات الدرق، وإن عملية إزالة الكلسيوم الذي أعيد امتصاصه إلى الدم يستلزم وجود عملية تبادل الصوديوم والكلسيوم المدروسة في الفصل 13.

4. الأنبوب الجامع القشري (CCT): إن آخر قطعة من النضرون هي آخر المناطق من الأنبوب التي يتم بها عودة امتصاص الصوديوم ويتم التحكم بها من قبل الألدوسترون (الشكل 15-6). وإن هذه القطعة مسؤولة عن إعادة امتصاص 8-10% من الكمية المرشحة من الصوديوم. إن إعادة امتصاص الصوديوم تحدث عبر الأقتية (وليس الناقل) وهي تترافق مع خسارة كمية سالبة من البوتاسيوم أو شوارد الهيدروجين. ولذلك فإن الأنبوب الجامع هو المكان الأساسي لتحميض البول لإطراح البوتاسيوم. وإن مستقبل الألدوسترون واقفية الصوديوم هي مواقع عمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم. وتحدث عودة امتصاص الماء في الأنبوب الجامع اللي تحت سيطرة الهرمون المضاد للإدرار (ADH).

B. المجموعات الدوائية للمدرات: نظراً لاختلاف آليات عودة امتصاص الملح والماء في كل من القطع الأربعة من النضرون التي درستها أعلاه، فإن المدرات التي تعمل على هذه القطع تختلف في آلية تأثيرها. وتعمل معظم المدرات على الوجه من الغشاء المقابل للعة.



الشكل 15-4: آليات عودة امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم والكلور في القسم الصاعد الثخين من عروة هائلة. لاحظ أن ضخ البوتاسيوم إلى الخلية من كل من اللعنة والحيز الخلالي، سيؤدي بسبب تراكيز عالية لشوارد البوتاسيوم داخل الخلية بشكل غير فيزيولوجي، ويتم تلافي ذلك عبر عودة K⁺ تحت تأثير مدرج التركيز إلى اللعنة، حاملاً معه الشحنة الموجبة الزائدة. إن هذه الشحنة الموجبة تعطي قوة الدفع لعملية عودة امتصاص الكلسيوم والمنغنيزيم.



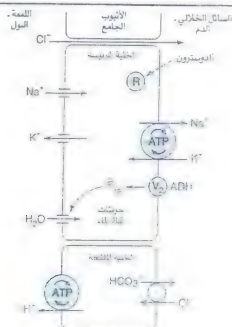
الشكل 15-5: آلية عودة امتصاص الصوديوم والكلور في الأنبوب المجمع البعيد. وهناك آلية منفصلة لعودة الامتصاص يتم تعديلها من قبل هرمون جارات الدرق وتقوم بنقل الكالسيوم من البول إلى الخلية. ويجب أن تتم إعادة الكالسيوم إلى الدم وذلك نقلة عبر مبادل الصوديوم والكالسيوم.

وبذلك فهي يجب أن تتواجد في البول. ويتم ترشيح الأدوية في الكبة وبعضها يتم إفرازها أيضاً بواسطة الحامل المفرز للحموض الضعيفة في الأنبوب القريب. وهناك استثناء هو حاصر مستقبل الالدوسترون السيبرونولاكتون، والذي يدخل إلى خلايا الأنبوب الجامع من الطرف القاعدي ويرتبط مع مستقبل الالدوسترون الموجود في السيتوبلازم.

تأثيرات الكاربونيك أنهيدراز

الأنزيم الرئيسية وآلية التأثير: إن الأسيتازولاميد (Acetazolamide) هو الدواء الرئيس في هذه المجموعة. وإن هذه المدرات هي عبارة عن مشتقات سلفوناميدية. وتعتمد آلية تأثيرها على تثبيط الكاربونيك أنهيدراز في الحافة الفرجونية والكريونيك أنهيدراز الداخل خلوي في خلايا PCT (شكل 15-3). ويؤدي الأسيتازولاميد إلى تثبيط الكاربونيك أنهيدراز في أنسجة الجسم الأخرى إضافة للكلية.

التأثيرات: إن التأثير الكلوي الرئيسي هو إدرار البيكربونات (أي أنه يجري إطرار بيكربونات الصوديوم). كما تستفد بيكربونات الجسم ويحدث حمض استقلابي. ومع ازدياد الصوديوم في الأنبوب الجامع القشري فإنه يعاد امتصاص بعض من هذا الصوديوم الزائد كما يجري إفراز البوتاسيوم.



الشكل 15-6: آليات حركة الصوديوم والبوتاسيوم وشوارد الهيدروجين وعودة امتصاص الماء في خلايا الأنبوب الجامع. إن اصطلاح $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ واقتية الصوديوم والبوتاسيوم يقع تحت سيطرة الالدوسترون والذي يتحد مع مستقبل داخل الخلية (R) قبل دخوله إلى القناة. ويعمل ADH على مستقبله (V_2) لتسهيل اندخال الاقتية المائية في الغشاء المثل على اللمعة انطلاقاً من حويصلات التخزين.

جدول 15-2: التبدلات الشاردية الناجمة عن المدرات.

| المجموعة الدوائية | البول | | | PH الجسم |
|----------------------------|----------------|--------------------|------|----------|
| | K ⁺ | NaHCO ₃ | NaCl | |
| مثبطات الكاربونيك أنهيدراز | ↑ | ↑↑↑ | ↑ | حماض |
| مدرات العروة | ↑↑↑↑ | - | ↑↑↑↑ | قلاء |
| التيازيدات | ↑↑ | - | ↑↑ | قلاء |
| المدرات الحافظة للبوتاسيوم | ↑ | - | ↑ | حماض |

مما ينجم عنه ضيق الكثير من البوتاسيوم (جدول 15-2). كنتيجة لاستفاد البيكربونات، فإن إخراج بيكربونات الصوديوم يتباطأ (حتى مع استمرار إعطاء المدر) ويتوقف الإدراج في غضون 2-3 أيام. ويحدث التأثير المثبط للاستيتازولاميد في كامل الجسم؛ ويتناقص إفراز البيكربونات إلى الخلط المائي من قبل الظهارية الهدبية في العين وإلى السائل الدماغي الشوكي من قبل الضفيرة الشيمية. ونستفيد من ذلك بحدوث انخفاض للضغط داخل العين. وإن هذا التأثير غير محدد لذاته، أما في CNS، فإن تحمض السائل الدماغي الشوكي يؤدي إلى فرط تهوية وهذا من شأنه أن يحمي من تأثيرات داء ارتفاعات العالية high-altitude sickness.

C. الاستعمالات السريرية: إن الاستعمال الرئيسي لمثبطات الكاربونيك أنهيدراز هو في معالجة الزرق. ويجب أن يتم إعطاء الاستيتازولاميد شفوياً، إلا أنه تتوافر اليوم مقلدات موضعية له لاستخدامها في العين (دورزولاميد dorzolamide وبرنزولاميد brinzolamide). كما تقيد مثبطات الكاربونيك أنهيدراز أيضاً في الوقاية من داء الجبال الحادة (داء المرتفعات). ولا تستخدم هذه الأدوية ابتغاء فعلها المديد إلا إذا تراكمت الوذمة مع قلاء استقلابي هام.

D. السمية: إن التماس والمذاق هما من أشيع التأثيرات الجانبية التي تحدث بعد إعطاء الدواء عن طريق الفم. إن التصالب في حدوث التحسس لهذه الأدوية ولغيرها من مشتقات السلفوناميدات (مثل المدرات السلفوناميدية الأخرى وخافضات سكر الدم والمضادات الحيوية السلفوناميدية) غير شائع إلا أنه قد يحدث فعلاً. إن قلونة البول بفعل هذه الأدوية قد يسبب ترسباً لأملاح الكالسيوم وتشكلاً للحصيات الكلوية. أما ضيق البوتاسيوم من الكلية فقد يكون كبيراً. كما أن مرضى سوء الوظيفة الكلوية قد يحدث لديهم اعتلال دماغي بسبب زيادة عودة امتصاص الأمونيا.

مدرات العروة

A. الأنواع الرئيسية وآلية التأثير: إن الفلوروسيميد furosemide هو الدواء الرئيس. وإن الفلوروسيميد والبيوميتانيد bumetanide والتورسيميد torsemide عبارة عن مشتقات سلفوناميدية. أما الإيثاكرينيك أسيد Ethacrynic acid فهو مشتق من حمض الفينوكسي أسيتيك، وهو ليس من السلفوناميدات إلا أنه يعمل بنفس الآلية. وتثبط مدرات العروة النواقل المساعدة للصوديوم والبوتاسيوم والكلور (شكل 15-4). وإن مدة تأثير مدرات العروة قصيرة نسبياً (حيث يحدث التأثير المدر عادة على مدى 4 ساعات بعد إعطاء الجرعة).

B. التأثيرات: إن عروة هائلة مسؤولة عن قسم كبيرة من مجمل عودة الامتصاص الكلوي لكلور الصوديوم، ولذلك، فإن الجرعة الكاملة من مدر العروة يسبب إدراراً كبيراً لكلور الصوديوم، وإذا ما كانت تروية التسيج كافية، فإن سائل الوذمة سيجري أطراحه بسرعة وربما ينقص حجم الدم بشكل كبير، وإن قدرة النفرون على التمديد تقل وذلك لأن عروة هائلة هي الموقع الهام من تمديد البول؛ كما أن تثبيط الناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ينتج عنه ضيق الكيون الموجب للمعة وهذا يقلل من عودة امتصاص الشوارد الموجبة شافية التكافؤ أيضاً. وكنتيجة لذلك، يزداد طرح الكالسيوم بشكل كبير. إن إيثاكرينيك أسيد هو دواء مدر لحمض البول ذو فعالية متوسطة فيما لو تمت المحافظة على حجم الدم، وإن وجود كميات كبيرة من الصوديوم في الأنبوب الجامع قد يسبب ضيقاً كبيراً للبوتاسيوم وأطراحاً للبروتونات؛ كما قد يحدث قلاء ناقص البوتاسيوم (جدول 15-2). كما أن لمدرات العروة تأثير قوي موسع للأوعية الرئوية؛ وإن آلية حدوث ذلك غير معروفة.

إن البروستاغلاندينات مهمة في المحافظة على الرشح الكبي كما أنها ركيزة لعمل المدرات وعندما تثبط اصطناع البروستاغلاندينات، كما يحدث عند إعطاء مضادات الالتهاب الستيروئيدية، فإن فعالية المدرات (وخاصة مدرات العروة) تتناقص.

C. الاستعمال السريري: إن الاستخدام الرئيسي لمدرات العروة هو في علاج الحالات المرافقة مع وذمة (مثل قصور القلب الاحتقاني والحن). وهي ذات قيمة خاصة في الوذمة الرئوية الحادة، حيث يلعب الفعل الموسع

للأوعية الرئوية دوراً مفيداً، وكما تستخدم أحياناً في فرط التوتر الشرياني إذا ما كانت الاستجابة للمدرات الثيازيدية غير كافية، إلا أن فترة التأثير القصيرة لمدرات العروة يجعلها غير مناسبة لهذه الحالة. هناك استعمال أقل شيوعاً لكنه هام، وهو في علاج فرط الكلس الدم الشديد (كذلك الناجم عن الخبث). وغالباً ما يمكن معالجة هذه الحالة المهددة للحياة بإعطاء جرعات كبيرة من الـ furosemide مع إعاضة الحجم والكيال بالطريقة الجهازية (صوديوم وكلور البوتاسيوم). ومن تجدر ملاحظته أن الإدرار من دون إعاضة الحجم سيؤدي إلى تركيز الدم hemoconcentration؛ وبذلك فإن تركيز كالسيوم المصل لن يتناقص بل أنه يمكن أن يزداد أكثر.

13. السمية: عادة ما تسبب مدرات العروة قلاءً استقلابياً ناقص البوتاسيوم. ونظراً لتقديم كميات كبيرة من الصوديوم إلى الأنابيب الجامعة، فإن ضياع البوتاسيوم قد يكون شديداً (حيث أن البوتاسيوم يطرح من قبل الكلية في محاولة للحفاظ على الصوديوم). وعلى اعتبار أن مدرات العروة فعالة جداً، فإنها يمكن أن تسبب تضيقاً في الحجم ومضاعفات قلبية وعائية. وإن السمية الأذنية تأثير جانبي هام لمدرات العروة، كما يمكن للسلفوناميدات في هذه المجموعة أن تسبب التحسس للسلفوناميدات.

المدرات الثيازيدية

A. الأنواع الرئيسة وآلية التأثيرات: إن الهيدروكلوروثيازيد هو الدواء الرئيس في هذه المجموعة، وهو من المشتقات السلفوناميدات. وهناك مشتقات قليلة تنتشر لحفظة الثيازيد النموذجية إلا أنها ومع ذلك ذات تأثيرات مطابقة للثيازيدات ولذلك فهي تعتبر مشابهة للثيازيدات. والانداباميد indapamide هو أحد هذه المدرات الشبيهة بالثيازيدات وهو ذو تأثير موسع هام إضافة لتأثيره المدر. وإن الثيازيدات فعالة عن طريق الفم وتبلغ مدة تأثيرها 6-12 ساعة. وهذا أمثل بشكل جيد من مدرات العروة. وإن الفعل الرئيسي للثيازيدات هو تثبيط نقل كلور الصوديوم في القطعة الأولى من الأنبوب الموج البعيد (الشكل 15-5).

B. التأثيرات: تسبب الثيازيدات بالجرعات الكاملة إدراراً معتدلاً (ولكنه مستمر) للصوديوم والكلور. ويمكن أن يحدث قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم (جدول 15-2). وإن انخفاض نقل الصوديوم إلى الخلية الأنبوية يقلل من الصوديوم داخل الخلية ويزيد من تبادل الصوديوم والكلسيوم. ونتيجة لذلك، تزداد عودة امتصاص الكلسيوم من البول وتناقص محتوى البول من الكلسيوم (وهذا عكس تأثير مدرات العروة). وعلى اعتبار أن الثيازيدات تعمل على القطعة المسؤولة عن التمديد diluting من النورون، فإنها قد تتداخل مع إخراج الماء وتسبب نقص صوديوم بسبب التمدد dilutional hyponatremia.

تقلل الثيازيدات من ضغط الدم (فصل 11). ويعكس هذا الانخفاض في البداية الانخفاض في حجم الدم، ولكن مع استمرار استعمالها فإنه يبدو أنها تقلل من المقاومة الوعائية أيضاً. وإن هذا التأثير الخافض لضغط الدم هو تأثير معتدل إلا أنه مهم وهو يصل لحد أقصى باستعمال جرعات أخفض من تلك التي نستعملها للوصول إلى الفعل المدر الأقصى. ولدى مقارنة الانداباميد مع الثيازيدات الأقدم ومع المدرات الشبيهة بالثيازيدات، فإننا نجد أن تأثيره الموسع للأوعية أكبر من تأثيره المدر للصوديوم. وعند استخدام مدر ثيازدي مع مدر للعروة فإننا نحصل على تأثير تآزري synergistic مع إدرار شديد.

C. الاستعمال السريري: إن الاستعمال السريري للثيازيدات هو فرط التوتر الشرياني، حيث نستفيد بشكل خاص هنا من مدة تأثيرها الطويلة وشدة تأثيرها المتوسطة. وهناك استخدام شائع آخر وهو المعالجة المزمنة للحالات المترافقة مع الوذمات مثل قصور القلب الاحتقاني. ويمكن في بعض الأحيان السيطرة على تشكيل الحصيات الكلوية المزمنة باستخدام الثيازيدات وذلك بسبب قدرتها على إنقاص تركيز الكلسيوم في البول.

D. السمية: إن الإدرار الشديد للصوديوم وحدوث نقص صوديوم الدم هو تأثير مبكر غير شائع للثيازيدات إلا أنه خطير العواقب. وغالباً ما ترافق المعالجة المزمنة مع ضياع البوتاسيوم، ذلك أن كمية زائدة من الصوديوم تمر إلى الأنابيب الجامعة. أما المرضى السكريين فقد يحدث لديهم فرط سكر دم. كما تزداد أيضاً مستويات حمض البول والدهن في مصل بعض المرضى. إن الثيازيدات هي عبارة عن ملطفوناميدات وتشارك معها في إمكانية حدوث ارتكاسات تحسسية.

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

A. الأنواع الرئيسة وآلية التأثير: إن السبيرونولكتون spironolactone هو مشتق ستيرويدي وهو مانع هرموني للألدوستيرون في الأنابيب الجامعة. وعن طريق ارتباط السبيرونولكتون مع مستقبل الألدوستيرون داخل الخلية ومصره له فإنه ينقص من التعبير عن الجينات التي تتحكم في امتصاص أظبية شاردة الصوديوم

Na⁺/K⁺ ATPase. ويعمل الأميلورايد Amiloride والترايامتيرين triamterene عبر حصر آتية الصوديوم في نفس الجزء من النضرون (الشكل 15-6). إن للسبيرولاكتون بطيء بدء التأثير ذو تأثير مديد (24-72 ساعة). أما مدة تأثير الأميلورايد والترايامتيرين فهي 12-24 ساعة.

B. التأثيرات: تسبب الأدوية الثلاثية في هذه المجموعة زيادة في تصفية الصوديوم وانخفاضاً في انتراج البوتاسيوم وشاردة الهيدروجين وبذلك فهي تصبغ مدرات «حافظة للبوتاسيوم». وهي قد تسبب حمضاً استقلابياً مفرط البوتاسيوم (جدول 15-2).

C. الاستعمال السريري: إذا لم تتجح السيطرة على ضيق البوتاسيوم الناجم عن المعالجة المزمنة بمدرات العروة أو الثيازيدات باستخدام مستحضرات البوتاسيوم النذائية، فإن ذلك يمكن بلوغه باستخدام هذه الأدوية. وإن أشيع استخدام لها هو جمعها مع مدر ثيازيدي في نفس الحبة الدوائية. إن الالدوسترونية aldosteronism (مثلاً ارتفاع مستويات الدوسترون المصل الذي يحدث في التشمع) هي استطبام هام لاستخدام السبيرولاكتون. كما أن الالدوسترونية هي أيضاً سمة من سمات قصور القلب ولقد تبين أن للسبيرولاكتون تأثيرات مفيدة هامة على المدى الطويل في مثل هذه الحالة (الفصل 13). إن بعضاً من هذا التأثير قد يحدث في القلب، وهذا الفعل غير مفهوم بعد.

D. السمية: إن أهم تأثير جانبي هو فرط بوتاسيوم الدم. ويجب ألا تعطى هذه الأدوية أبداً مع مستحضرات البوتاسيوم. أما خصاصرات الالدوسترون الأخرى (مثل مثبطات ACE ومثبطات مستقبل الانجيوتانسين)، فيجب أن يتم استعمالها بحرص شديد. ويمكن للسبيرولاكتون أن يسبب اضطرابات خفية تشمل على الثدي والتأثيرات المضادة للاندروجين.

مقاربة «حفظية» مشاركة المدرات الكهارل
(انظر الفصل 11)

أشرح التداخلات المحتملة ما بين مثبطات ACE والمدرات من المجموعة الثيازيدية والحافظة للبوتاسيوم. وهل هذا التداخل مفيد أم سمي؟ تدخلات مفيدة أم سمية؟ الجواب في نهاية الفصل.

المدرات الحلولية

A. الأنواع الحلولية وأنبية التأثير: إن ال (Mannitol) هو الدواء الرئيس من المدرات الحلولية وهو يعطى وريدياً، أما الأدوية الأخرى التي تصنف غالباً مع المانيتول (ولكنها نادرة الاستخدام) فهي الغليسرين، الأيزوسوريد، والبولة. ونظراً لأن المانيتول يرشح بحرية في الكبة ويعاد امتصاصه بشكل ضعيف من الأنبوب، فإنه يبقى في اللمعة «الممسك» الماء، وذلك بسبب تأثيره التناضحي. وأن الموقع الرئيسي لهذا الفعل هو الأنبوب الموج القريب حيث يحدث معظم عود الامتصاص معادل التناضخ في الحالات السوية. كما تتناقص أيضاً عودة امتصاص الماء في الذراع الصاعد من عروة هائلة وفي الأنبوب الجامع.

B. التأثيرات: يزداد حجم البول. كما أن معظم النحلات solutes المرشحة سيتم إخراجها بكميات أكبر ما لم تجر إعادة امتصاصها بشكل فاعل. وعادة ما يزداد أطراح الصوديوم لأن معدل جريان البول عبر الأنبوب يتسارع بصورة كبيرة وهذا يجعل نواقل الصوديوم عاجزة على التعامل مع هذا الحجم بسرعة كافية. ويمكن للمانيتول أيضاً أن ينقص من حجم الدماغ والضغط داخل القحف وذلك عبر استخلاص الماء بصورة تناضحية من النسيج إلى الدم. وإن تأثيراً مشابهاً يحدث في العين.

C. الاستعمال السريري: تستعمل هذه الأدوية للحفاظ على جريان بولي مرتفع (مثلاً عندما يتناقص الجريان الدموي الكلوي وفي حالات فرط الحمل بالمنصلات الناحم عن انحلال الدم الشديد أو انصلال العضلات myoglobinolysis). ويستند من المانيتول وعدة أدوية تناضحية أخرى في إنقاص الضغط داخل العين في حالة الزرق الحاد والضغط داخل القحف في الحالات العصبية.

D. السمية: إن إزالة الماء من الحيز داخل خلوي يمكن أن يسبب نقص صوديوم الدم وذمة رئوية. وبطرح الماء فإن ذلك قد يتبعه حدوث فرط صوديوم الدم. كما يشيع حدوث الصداع والغثيان والإقياء.

مقدمات ومناكسات الهرمون المضاد للإدرار

١. الأنواع الرئيسة وألية التأثير: إن الهرمون المضاد للإدرار (ADH) وديسموبريسين *desmopressin* هي الأنواع الرئيسة لقليلات الهرمون المضاد للإدرار. وهي عبارة عن ببتيدات ويجب أن تعطى بالطريق الخلوي. أما الديميكلوسايكلين *demiclocycline* وشاردة الليثيوم *lithium* فهي حاصرات وتعطى عن طريق الفم. ويقوم ADH بتسهيل عودة امتصاص الماء من الأنبوب الجامع عبر تفعيل الأدينيليل سيكلاز، وإن ازدياد cAMP يسبب اندخال المزيد من الأيونات المائية في الفضاء المثل على اللعبة في هذا الجزء من الأنبوب (شكل 15-6). ويثبط الديميكلوسايكلين والليثيوم أفعال ADH في موقع ينزع بعيداً عن توليد cAMP ربما تتداخل مع اندخال الأيونات المائية في الفضاء.

٢. التأثيرات والاستعمالات السريرية: يقلل ADH والديسموبريسين من حجم البول ويزيد من تركيزه. ويغيد ADH والديسموبريسين في معالجة البيئة القحفة النخامية إلا أنها غير ذات قيمة في الشكل الكلوي من الداء، إلا أننا يمكن أن نلجأ هنا إلى تحديد كمية الملح المتأولة ومدرات العروة، والشايزيدات، وتقلل هذه العلاجات من حجم الدم وهذا من النهايات القوية جداً لعودة الامتصاص من الأنبوب القريب، ولذلك يقوم الأنبوب القريب بالتعويض (جزئياً) عن النقص في الوظيفة التركيبية للأنبوب الجامع، وتماكس حاصرات ADH أفعال ADH والببتيدات الطبيعية الأخرى التي تعمل على نفس المستقبل V_2 . وإن مثل هذه الببتيدات يجري إنتاجها من قبل أورام معينة (مثل الكارسينوما صغير الخلايا في الرئة) ويمكن أن تسبب احتباساً هاماً للماء وفراط صوديوم دم خطير. إن هذه المتلازمة تلاحظ في غير المتلازم لهرسون ADH (SIADH) syndrome of inappropriate ADH secretion يمكن علاجها بالديميكلوسايكلين، كما يقيد الليثيوم أيضاً إلا أنه سميت أكبر.

٣. السمية: يوجد ADH أو الديسموبريسين، فإن إعطاء كميات كبيرة من الماء يمكن أن يسبب نقصاً خطيراً في صوديوم الدم. وإن جرعات كبيرة من أي من الببتيدتين يمكن أن تسبب فرطاً في ضغط الدم عند بعض الأشخاص. وعند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 8 سنوات، فإن الديميكلوسايكلين (مثل التراسايكلينات الأخرى) يسبب تشوهات في العظام والأسنان. وبسبب الليثيوم بيئة تنهية كلوية المتشابهة كتأثير جانبي له؛ ولا يستخدم الدواء أبداً لعلاج SIADH بسبب تأثيراته الجانبية الأخرى.

الأدوية التالية هي عناصر مامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب نظم الأدوية الرئيسة بالتدريج. ويجب معرفة المتغيرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| المجموعة | النمط الرئيسي | المشايفات الرئيسية | أدوية مهمة أخرى |
|---|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| مشتقات الكاربينيك الهيدريد | Acetazolamide | | Dorzolamide |
| مدرات العروة | Furosemide | Ethacrynic acid | Bumetanide, torsemide |
| الشايزيدات والأدوية الشبيهة بالشايزيدات | Hydrochlorothiazide | Inapamide | Metolazone |
| المدرات الحافظة للصوديوم | Spironolactone, amiloride | | Triamterene |
| المدرات الحافظة للصوديوم | Mannitol | | |
| مضادات ADH | Vasopressin (ADH) | | Desmopressin |
| حاصرات ADH | Demiclocycline | | Lithium |

توجيه: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو منتزمات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متعماً للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. ادخل مريض عمره 70 سنة إلى المستشفى، بقصة قصور قلب واحتشاء بطين أيسر حاد. لدى المريض الآن وذمة رئوية حادة. فأي من الأدوية التالية هو الأفضل فائدة في علاج وذمة الرئة الحادة؟
 - (A) Bumetanide
 - (B) Ethacrynic acid
 - (C) Furosemide
 - (D) Hydrochlorothiazide
 - (E) Torsemide
2. رجل عمره 50 سنة لديه قصة نوبات متكررة من القولنج Colic الكلوي بسبب حصيات كلوية ذات محتوى مرتفع من الكلسيوم. إن أكثر الأدوية فائدة في علاج الحصيات الكلسية المتكررة هي
 - (A) Mannitol
 - (B) Furosemide
 - (C) Spironolactone
 - (D) Hydrochlorothiazide
 - (E) Acetazolamide
3. عند استخدام المدرات الثيازيدية بشكل مزمّن لعلاج فرط التوتر الشرياني، فإن لها كل التأثيرات التالية ما عدا
 - (A) انخفاض حجم الدم أو المقاومة الوعائية أو كلاهما
 - (B) لها تأثير أعظمي على ضغط الدم لدى استخدامها بجرعات أقل من الجرعات المدرّة العظمى
 - (C) يمكن أن تسبب ازدياداً في مستويات حمض البول والتري الغليسيريد في البلازما.
 - (D) إنقاص الاطراح البولي للكلسيوم
 - (E) تسبب سمية أذنية
4. أي من الأدوية التالية يترافق بشكل صحيح مع موقع عمله ومع التأثير المدر الأعظمي؟
 - (A) Thiazides. الأنبوب الموعج البعيد. 10% من Na^+ المرشح
 - (B) Spironolactone. الأنبوب الموعج القريب. 40%
 - (C) Bumetanide. الذراع المساعد الثخين. 15%
 - (D) Metolazone. الأنبوب الجامع. 2%
 - (E) كل ما سبق
5. مريض مصاب بداء كلوي سكري طويل الأمد وفرط بوتاسيوم الدم وقصور قلب احتقاني حديث العهد، وهو يحتاج إلى مدر. أي من الأدوية التالية هو الأفضل ضرراً عند المرضى الذين لديهم فرط شديد في بوتاسيوم الدم؟
 - (A) Amiloride
 - (B) Hydrochlorothiazide
 - (C) Losartan
 - (D) Spironolactone
 - (E) Triamterene
6. أي من المدرات التالية هي الأكثر فائدة في الوذمة الدماغية؟
 - (A) Acetazolamide
 - (B) Amiloride
 - (C) Ethacrynic acid
 - (D) Furosemide
 - (E) Mannitol
7. أي مما سيأتي هو ليس من مضاعفات المعالجة بالمدرّات الثيازيدية؟
 - (A) فرط كلس البول
 - (B) نقص صوديوم الدم
 - (C) نقص بوتاسيوم الدم
 - (D) فرط حمض البول في الدم
 - (E) قلاء استقلابي
8. أي من المالحات التالية هي الأكثر فائدة في علاج فرط كالسيوم الدم الشديد؟
 - (A) الأميلورازيد مع تسريب السوائل الملحية
 - (B) فيوروسمايد مع تسريب السوائل الملحية
 - (C) هيدروكلوروثيازيد مع تسريب السوائل الملحية
 - (D) مانيتول مع تسريب السوائل الملحية
 - (E) سيبرولاكتون مع تسريب السوائل الملحية
9. تعاني مريضة عمرها 60 سنة من متدل paresthesias وغثيان في بعض الأحيان، وهذه الأعراض تترافق مع أحد أدويتها، ولقد وجد لديها حمض استقلابي مفرط للكلور. إن هذه المريضة ربما تأخذ
 - (A) Mannitol
 - (B) Furosemide
 - (C) Spironolactone
 - (D) Hydrochlorothiazide
 - (E) Acetazolamide

(A) Acetazolamide لمعالجة الزرق

(B) Amiloride من أجل الوذمة المرافقة مع الألدوسترونية

(C) Furosemide من أجل فرط التوتر الشرياني الشديد وقصور القلب الاحتقاني

(D) Hydrochlorothiazide من أجل فرط التوتر الشرياني

(E) Mannitol من أجل الوذمة الدماغية

10. أدخلت امرأة عمرها 70 سنة إلى قسم الإسعاف لإصاباتها «بنوبة إغماء» في المنزل. ولم يبدو أنها عانت من أي رضوض من جراء سقوطها، إلا أن ضغط دمها كان 110/60 بوضعية الاستلقاء و 60/40 بوضعية الجلوس. وكان النحوص العصبي و ECG ضمن الحدود السوية لدى اتخاذها لوضعية الاستلقاء. وبلاستجواب تبين أنها كانت قد بدأت بتناول «حبوب لطرح الماء» (مدرات) من أجل مرض في القلب. أي من الأدوية التالية هو الذي سبب لها نوبة الإغماء على الأرجح؟

Acetazolamide (A)

Amiloride (B)

Furosemide (C)

Hydrochlorothiazide (D)

Spironolactone (E)

11. مريض عمره 55 سنة لديه تشمع شديد تالٍ لالتهاب كبد، وقد بدأ بتناول مدر يسبب آخر. ولكن وجد هذا المريض يومين بحالة سيئة. إن الدواء الذي يسبب المبات عند مرضى التشمع هو على الأرجح

Acetazolamide (A)

Amiloride (B)

Furosemide (C)

Hydrochlorothiazide (D)

Spironolactone (E)

12. إن الدواء الذي يقع تأثيره الأسامي على الأنابيب المعوي البعدي هو

Acetazolamide (A)

Amiloride (B)

Demeclocycline (C)

Desmopressin (D)

Ethacrynic acid (E)

Furosemide (F)

Metolazone (G)

Mannitol (H)

Spironolactone (I)

Triamterene (J)

13. إن الدواء الذي يزيد من تشكّل بول معدد عند الأشخاص الذين لديهم فرط حمل بالماء ويستخدم لعلاج

SIADH هو

Acetazolamide (A)

Amiloride (B)

Demeclocycline (C)

Desmopressin (D)

Ethacrynic acid (E)

Furosemide (F)

Metolazone (G)

Mannitol (H)

Spironolactone (I)

Triamterene (J)

14. الدواء المفيد في الزرق وداء المرتفعات العالية هو

Acetazolamide (A)

Amiloride (B)

Demeclocycline (C)

Desmopressin (D)

Ethacrynic acid (E)

Furosemide (F)

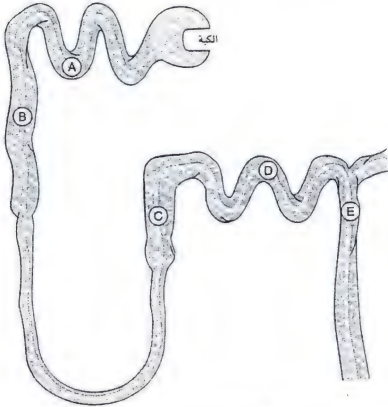
Metolazone (G)

Mannitol (H)

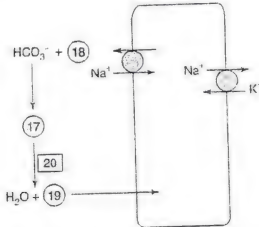
Spironolactone (I)

Triamterene (J)

توجيهات (السؤالين 15-16): تعمل المدرات المختلفة على مواقع مختلفة من: لنفرون. والشكل أدناه يبين تلك المواقع المتحملة
مرمزا إليها بأحرف أبجدية من A إلى E. بالنسبة للسؤالين 15-16 قم باختيار موقع التأثير المرمز له بحرف أبجدي
والذي يطابق الوصف المعطى في السؤالين 15-16.



15. موقع عمل لدواء يحصر مستقبل ستيرويدي ويسبب احتباس البوتاسيوم
16. موقع عمل لدواء يحصر الناقل المساعد للصوديوم والبوتاسيوم والكلور ويزيد من إفراح الكلسيوم.
توجيهات (للسئلة 17-20): تبين الشكل أدناه بعضاً من مراحل عودة امتصاص البكربونات. حدد المادة التي توافق كل رقم
من الأرقام الموجودة على الشكل.



17. حدد المادة المرمز لها 17

(A) بيكربونات

(B) ثاني أكسيد الكربون

- (C) حمض الكريون
(D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين
18. حدد المادة المرمز لها 18
(A) بيكرينات
(B) ثاني أكسيد الكريون
(C) حمض الكريون
(D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين
19. حدد المادة المرمز لها 19
(A) بيكرينات
(B) ثاني أكسيد الكريون
(C) حمض الكريون
(D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين
20. حدد المادة المرمز لها 20
(A) بيكرينات
(B) ثاني أكسيد الكريون
(C) حمض الكريون
(D) كاربونيك انهيدراز
(E) شاردة الهيدروجين

الإجابات

1. تتميز مدرات العروة بأن تأثيرها يحدث بسرعة، وهي فعالة جداً، ويبنى أن لها تأثيراً مهماً ومباشراً يقوم بإرخاء العضلات المساء للأوعية الرئوية، ولذلك فهي الأدوية المفضلة في وذمة الرئة الحادة، إن الدواء الوحيد في هذه القائمة والذي هو ليس من مدرات العروة هو ميفيدوكلوروثيازيد، والجواب هو (D).
2. تقيد الثيازيدات في الوقاية من الحصىات الكلوية ذلك أنها تثبط الأسرار الكلوي للكلسيوم، وعلى العكس، تقوم مدرات العروة بتسهيل أسرار الكلسيوم، والجواب هو (E).
3. لا تسبب الثيازيدات سمية للأذن؛ إنما ذلك من فعل مدرات التور، الجواب هو (E).
4. يعمل السيبرولاكتون على الأنبوب الجامع وليس على الأنبوب الموج القريب، ولا يمكن لهذا الدواء في العادة أن يسبب إدراكاً للصوديوم بنسبة 40٪، إن ال Bumetanide هو من مدرات العروة، وهو يسبب ازدياداً أسرار الصوديوم بنسبة 30-40٪، أما Metolazone فهو مدر شبيه بالثيازيدات وهو يعمل على الأنبوب الموج البعيد وليس على الأنبوب الجامع، الجواب هو (A).
5. يجب ألا يتم علاج فرط بوتاسيوم الدم بالأدوية التي تتداخل مع إنتاج الألدوسترون (مثل اللوسارتان، وهو حاصر لمستقبل الانجيوتانسين II) أو مع أسرار البوتاسيوم من الأنبوب الجامع (مثل الأميلورايد، السيبرولاكتون، تريامترين)، إن كل هذه الأدوية قادرة على زيادة بوتاسيوم المصل، أما الهيدروكلوروثيازيد فهو لا يقلل من بوتاسيوم المصل بسرعة، ولكنه أيضاً لا يزيده، الجواب هو (B).
6. يلزمنا مدر حلولي حتى نخرج الماء من الخلايا الدماغ المتورم وحتى نخفف من الضغط داخل القحف، الجواب هو (E).
7. يسبب الثيازيدات كل التأثيرات المذكورة ما عدا فرط كلس البول، إنها تتسبب من كلسيوم البول وهذا هو سبب فائدتها لمرضى الحصىات الكلوية المزمنة، الجواب هو (A).
8. تتطلب معالجة فرط كالسيوم الدم بالمدرات إنقاصاً في عودة امتصاص الكلسيوم من التسم الصاعد الشخير، إلا أن مدر العروة بحدده سوف يقلل حجم الدم أيضاً، وبالتالي فلن يتحسن تركيز كالسيوم المصل بشكل مناسب، ولهذا السبب يجب أن نعطي سونل منبهة مع مدر العروة، الجواب هو (D).
9. إن المذل والآنزعاج الهضمي هما من التأثيرات الجانبية الشائعة للاستيازولاميد، خاصة عندما تؤخذ بشكل مزمّن، كما في الزرق، كما أن ملاحظة وجود حمض استقلابي عند المريض تشير أيضاً إلى استخدام الاستيازولاميد، الجواب هو (A).
10. تشير القصة السريرية إلى أن الإغماء ال Syncope ترافق مع استخدام المدر، وإن مضاعفات المدرات التي يمكن أن تسبب الإغماء تشمل على كل من هبوط الضغط الانقباضي (وهو ما وجد عند المريض) بسبب الانخفاض الزائد في حجم الدم وأيضاً الانطيمات الناجمة عن الضيق الزائد للبوتاسيوم، ويشيع ضيق البوتاسيوم أكثر مع استخدام الثيازيدات (بسبب طول مدة تأثيرها)، إلا أن هذه الأدوية نادراً ما تسبب انخفاضاً في حجم الدم بشكل يؤدي إلى هبوط ضغط انقباضي، الجواب هو (C).

11. تسبب مثبطات الكربونيك انهيدراز حماساً امتقلابياً وضلاً بولياً، إن المرضى المصابين بأضطراب شديد في وظيفة الكبد غير قادرين على اصطناع البولة بشكل كافٍ ويصيبون معتمدين على الإطراح الكلوي لشاردة الأمونيوم لتخليص الجسم من الفضلات الأزوتية. ولكن شاردة الأمونيوم تتحول بسرعة إلى غاز الأمونيا في البول القلوي، ومن ثم يعاد امتصاص غاز الأمونيا بسرعة كبيرة جداً مما يسبب حدوث فرط الأمونيا في الدم وما يصاحبه من عواقب عصبية شديدة. الجواب هو (A).
12. على الرغم من أن الـ Metolazone ليس من الثيازيدات، فإنه من السفوناميدات وغالباً ما يستخدم كبديل للثيازيدات، ولا يمكن تمييز موقع عمل وتأثيرات والتأثيرات الجانبية للميتولازون (بما فيها التحسس للسلفوناميدات) عن الثيازيدات الحقيقية. الجواب هو (G).
13. إن عدم القدرة على تمديد البول في حالة الإمهارة الكامل مميزة لحالة SIADH. ويلزم لعلاج هذه الحالة حاصرات ADH. الجواب هو (C).
14. تقيد مثبطات الكاربونيك انهيدراز في علاج الزرق وداء المرتفعات، الجواب هو (A).
15. إن السيبرولاكتون هو حاصراً لمستقبل الالدوسترون، وهو يعمل داخل خلايا الأنسبب الجامع القشري؛ ويسبب احتباس البوتاسيوم. الجواب هو (E).
16. تحصر مدرات العروة الناعلة المساعد $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. الجواب هو (C).
17. إن المادة المرز لها بالرقم 17 تتح عن اتحاد شاردة البيكربونات مع بروتون أي هو حمض الكريون. الجواب هو (C).
18. إن المادة المرز لها بالرقم 18 يجرى نقلها بعكس شاردة الصوديوم في خلية PCT وتتصد مع شاردة البيكربونات لإعطاء حمض الكريون؛ أي هو البروتون. الجواب هو (E).
19. إن المادة المرز لها بالرقم 19 والماء مما نواتج تفكك حمض الكريون؛ أي هو حمض الكريون. الجواب هو (B).
20. إن المادة المرز لها بالرقم 20 هو الأنزيم الذي يحفز تفكك حمض الكريون إلى ماء وثاني أكسيد الكريون. الجواب هو (D).

جواب التمرين: مشاركة الممرات في الشوارد

(الفصل 11)

تنقص مثبطات ACE من إنتاج الأنجيوتانسين II، مما يسبب انخفاضاً في إفراز الالدوسترون، ويمكن أن يزداد إطراح الصوديوم، كما يتم تسهيل احتباس البوتاسيوم. إن هذه الأفعال تتداخل بشكل معقد مع الثيازيدات لأن هذه الأخيرة تستخدم عندما نرغب بطرح الصوديوم ولكنها تتميز بتأثيراً غير مرغوب فيه وهو ضياع البوتاسيوم.

وعند استخدام مثبطات ACE (أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين) مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم، فإن الفعل الحابس للبوتاسيوم (وحاصرات مستقبل الأنجيوتانسين) يمكنه أن يسبب فرطاً خطيراً في بوتاسيوم الدم. ويشكل عام، فإنه يجب عدم استخدام مثبطات ACE مع أي دواء يزيد من بوتاسيوم المصل. بما فيها المدرات الحافظة للبوتاسيوم ومستحضرات كلور البوتاسيوم الفموية. (انظر الفصل 11 للقراءة عن حاصرات الأنجيوتانسين).

16 القيستامين، السيروتونين وقلويدات الأروغوت

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين التأثيرات الجهازية العضوية الرئيسية للقيستامين والسيروتونين.
- وصف فارماكولوجي لـ ٣ بنين وثلاثة مجموعات من مضادات الهيستامين H_1 ، وتدوين العوامل الرئيسية في التي سميوية.
- وصف فارماكولوجي لمضادات الهيستامين H_2 ، وتحديد أربع عنصري في س مجموعة.
- وصف تأثير استئصال: وسيد $sumatriptan$.
- وصف سمي $5-HT$ و $5-HT_2$ وتطبيقات الرئيسية.
- تدوين التأثيرات الجهازية العصبية الرئيسية لتقويدات الأروغوت.
- وصف الاستعمالات السريرية الرئيسية والمظاهر السمية لأدوية الأروغوت.

تسلم التمارين التالية

الجدول 16-1: تمارين

| المصطلح | تعريف |
|---------------------------------------|---|
| الداء الحمضي الهضمي | هو مرض في السبيل الهضمي العلوي ناجم عن انقباض والبيسين، يشمل التشنجات والتقيحات. |
| عناصر الإكتفاء الذاتي | عبارة عن مواد داخلية ذات وظائف فيزيولوجية-كيميائية مرضية، تشمل الهيستامين، السيروتونين، البروستاغلاندينات والبريتيدات الفعالة الوعائية. |
| الكيميوتيك | تشبه في التشنجات أو السبيل الهضمي قد يفرز السيروتونين وينتج عن مضطربة. |
| الاستسما بالأروغوت | مرض ناجم عن زيادة القلويديات الأروغوتية، يتجسم عن استهلاك الحبوب (في الخبز الخ) الملوثة بفطر الأروغوت. |
| ورم الفاسترين | عبارة عن ورم يفرز بكميات كبيرة من الفاسترين، يترافق بزيادة الإفراز الحمضي المعدي والبيسين مسبباً التقرح. |
| تفاعلات فرط التحسس المبكر بتوسط H_1 | عبارة عن استجابة تحسسية تتجسم عن تداخل مستضد مع أضداد من نوع IgE على الخلايا البدنية، مسببة تحرر الهيستامين ووسائط تحسسية أخرى. |
| Oxytocin | دواء، يسبب تقلص عضلة الرحم. |
| الوزم المفرز للبرولاكتين | عبارة عن ورم في النخامى الأمامية يفرز كميات كبيرة من البرولاكتين ويسبب انقطاع الحليب وسيلان الحليب. |
| متلازمة زورنيچير البسين | متلازمة فرط إفراز الحمض المعدي والبيسين، غالباً تتجسم عن ورم الفاسترين. يترافق مع إسهال ونقرح هضمي حفي. |

عناصر الاكتفاء الذاتي autocooids عبارة عن جزيئات داخلية ذات تأثيرات فارماكولوجية ولم يحدد دورها الفيزيولوجي بشكل جيد. يعتبر كلاً من الهيستامين والسيروتونين (5 هيدروكسي تريبتامين: 5HT) الأكثر أهمية في مجموعة عناصر الاكتفاء الذاتي. يتركب كلاً منهما من ثلاث حمنينية أمينية ويطلق بواسطة الأكسدة الأمينية، تتشابه سبل التركيب والاستقلاب بشكل كبير مع تركيب واستقلاب الكاتيكولامينات. تعتبر قلويدات الأروغوت مجموعة متغايرة الأمشاج من الأدوية تتداخل مع مستقبلات السيروتونين، مستقبلات الدوبامين ومستقبلات ألفا. وهي موجودة في هذا الفصل بسبب تأثيراتها على مستقبلات السيروتونين والعضلات المساء.

الهستامين Histamine

يتشكل الهستامين اعتباراً من الحمض الأميني هستيدين ويخزن بتركيز عالية في حويصلات الخلايا البدينة. يستقلب الهستامين بواسطة أنزيمات مونوامينواكسيدياز ودي أمين أكسيدياز. يمكن كشف زيادة إنتاج الهستامين في الجسم (مثال فرط الخلايا البدينة) من خلال قياس حمض الاديميدازول أسيتك (المستقلب الرئيس للهستامين) في البول. كونه يتحرر من الخلايا البدينة كاستجابة للتفاعلات التحسسية الميكروية بواسطة IgE يمتلك هذا العنصر الذاتي دوراً مرضياً هاماً في التهاب الأنف الفصلي (جميع فصول السنة) (حصى العلف)، الشرى، والوذمة الوعائية العصبية. ويلعب الهستامين دوراً فيزيولوجياً هاماً في السيطرة على الإفراز الحمضي في المعدة وكذلك يعتبر وسيطاً عصبياً.

A. المستقبلات والتأثيرات: هناك نوعان من مستقبلات الهستامين H_1 و H_2 يتوسطان تأثيرات محيطية معروفة جيداً. المستقبل الثالث تم تحديده (جدول 16-2).

1. المستقبلات H_1 : يعتبر هذا المستقبل المرتبط مع G_q ذو تأثيرات هامة على العضلات المساء خاصة التي تتوسط الاستجابة بال IgE. ويعتبر IP_3 و DAG مراسيل ثانوية. تتظاهر الاستجابات النموذجية بتقبض القحبيات والتوسع الوعائي، والتوسع الوعائي ناجم عن تحرير الفترك أكسيد الذي يعتبر العامل المرخي المنشق من البطاني (EDRF). إن البطانة الوعائية الشعرية، بالإضافة إلى EDRF، تنقلص فاتحة شعيرات في الحاجز النفوذ وتؤدي إلى تشكل وذمة موضعية. تتظاهر هذه التأثيرات في التفاعلات التحسسية وداء كثرة الخلايا البدينة.

2. مستقبل H_2 : عبارة عن مستقبل مرتبط بالبروتين G_s يتوسط الإفراز الحمضي من الخلايا الجدارية في المعدة. وله تأثير منه قلبي. وتأثير ثالث بأنه ينقص تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة بتأثير تنظيم راجع سلبي، يتوسط هذه التأثيرات تفعيل الأدينيل سيكلاز الذي يزيد من cAMP داخل الخلية.

3. مستقبل H_3 : يبدو أن هذا المستقبل موجود بشكل رئيس ما قبل الوصل العصبي على مستوى الجملة العصبية المركزية وله فعل تثبيطي للنقل العصبي الهستامين. في المحيط، يبدو أنه يمتلك تأثيرات تثبيطية للمستقبلات المختلفة ما قبل الوصل العصبي وبالتالي تؤثر على تحرر الناقل (انظر الفصل 6)

B. الاستعمال السريري: ليس هناك تطبيق سريري للهستامين، ولكن ما يستعمل هو الأدوية التي تحصر فعل الهيستامين التي تعتبر ذات أهمية في الطب السريري.

جدول 16-2: مستقبلات الهستامين وبعض مستقبلات السيروتونين

| نوع المستقبل | التوزيع | آليات ما بعد المستقبل | المعاكس الرئيس |
|--------------------|---|-----------------------------|-----------------|
| H_1 | العضلات المساء | DAG, IP_3 , G_q | Diphenhydramine |
| H_2 | المعدة، القلب، الخلايا البدينة | cAMP, G_s | Cimetidine |
| H_3 | النهايات العصبية، الجملة العصبية المركزية | مقترنة مع G protein | Improruindine |
| 5-HT ₁₀ | الدماغ | cAMP, G_i | |
| 5-HT ₂ | العضلات المساء والضيخات | DAG, IP_3 , G_q | Ketanserin |
| 5-HT ₃ | الجملة العصبية المركزية الأعصاب الحسية والموعية | القناة ذات البوابة الشاردية | Ondansetron |

1. إن العديد من مستقبلات السيروتونين تم كشفها في الجملة العصبية المركزية. وقد تم مناقشتها في الفصل 21.
2. يستخدم في الأبحاث فقط.

A. التصنيف والأنواع الرئيسية: تتوفر مجموعة كبيرة من حاصرات H_1 الهستامينية من مجموعات كيميائية متعددة مختلفة. هناك جيلين مهمين قد تم تطويرهما (الشكل 1-16)، العناصر القديمة في الجيل الأول تشمل Doxylamine و Diphenhydramine وهي ذات شديدة الترتين ولها تأثيرات حاصرة للمستقبلات الذاتية. بينما العناصر الجديدة أقل انحلالاً بالدم من الجيل الأول وليس لها تأثير مركن أو عصبي ذاتي. وأهم عناصر هذه المجموعة: Chlorpheniramine و clemastine فتمثل الجيل الثاني من حاصرات H_1 لـ حاصرات H_1 تعطى عن طريق الفم، وغالبيةها يستقلب بشكل واسع في الكبد. أنصاف أعمار الحاصرات القديمة يتراوح ما بين 4 إلى 12 ساعة. بينما الأدوية الحديثة (Cetirizine, Loratadine, Fexofenadine) ذات أنصاف أعمار حيوية 12-24 ساعة.

B. الألية والتأثيرات: إن حاصرات H_1 هي معكسات فارماكولوجية لمستقبلات H_1 الهستامينية، لا تؤثر هذه الأدوية على تحرر الهستامين من أماكن الخزن، فهي ذات تأثير أفضل إذا أعطيت قبل تحرر الهستامين. بسبب تشابه تركيبها مع حاصرات ألفا الأدرينية والحاصرات الموسكارينية، فإن العديد من أفراد الجيل الأول لها تأثيرات معاكسة لهذه المستقبلات الذاتية. وبعضها أيضاً يحصر السروتونين. كما لوحظ أعلاه أن أفراد الجيل الأول مركنة وبعضها وليس جميعها لها تأثير مضاد لداء دوار الحركة، والعديد من حاصرات H_1 هي مندرجات موضعية فعالة. إن تأثيرات الأدوية الحاصرة لـ H_1 على مستقبلات H_2 مهمة.

C. الاستعمال السريري: تمتلك حاصرات H_1 استعمالات رئيسية في التخلص من النموذج المبكر (مثل تلك الناجمة عن تأثير المستضدات على أضداد IgE الحساسة في الخلايا البدينة). هذه الحالات تشمل حمى اللطف والشرى.

تستعمل الأدوية الثانية diphenhydramine, dimenhydrinate, promethazine, meclizine في معالجة دوار الحركة. يستعمل Diphenhydramine في تدبير الإقياء الناجمة عن المعالجة الكيميائية. لقد طورت التأثيرات غير المرغوبة لهذه الأدوية لتستخدم علاجياً كاستعمالها كمثوم وتباع دون وصفة طبية كوسيلة مساعدة على النوم.

D. السمية والتداخلات: الترتين شائع الحدوث، خاصة بـ Doxylamine, Diphenhydramine والبروميثازين، وهو أقل شيوعاً في أفراد الجيل الثاني التي لا تدخل إلى الجملة العصبية المركزية. تحدث التأثيرات المضادة للموسكارين مثل جفاف الفم واضطراب الرؤية باستعمال بعض أفراد الجيل الأول لدى بعض المرضى، قد يسبب حصر مستقبلات ألفا هيوكل ضغط شرياني انقباضي.

يحدث التداخل ما بين مضادات الهستامين القديمة والأدوية الأخرى ذات التأثير المركن مثل البنزوديازيبينات والكحول. قد تسبب الأدوية التي تثبط الأنزيمات الكبدية إلى ارتفاع الأدوية المضادة للهستامين إلى مستويات خطيرة التي تؤخذ بشكل «توافق مع بعضها». مثال الأدوية المضادة للفطريات Azole وبعض مثبطات السيوكروم CYP3A4 تتداخل مع استقلاب الـ terfenadine, astemizole وهما دوائين من أفراد الجيل الثاني تم سحبهما من أسواق الـ USA. إن التراكيز البلاسمية العالية بشدة لمضادات الهستامين هذه يمكن أن تسبب اضطراب نظم قلبي مميت.



معاكسات H_2 الهستامينية

- A. التصنيف بالأشواط الرئيسية: هناك أربع حاصرات H_2 متوفرة: الـ *cimetidine* هو الدواء الرئيس، الـ *nizatidine* و *Famotidine* و *Ranitidine* يتميزون بأنهم أقل سمية من السيتيدين، هذه الأدوية لا تشبه حاصرات H_1 تركيبياً، وهي فعالة عن طريق الفم، وذات أنصاف أعمار حيوية بين 1-3 ساعات، ولكونها غير سامة نسبياً فيمكن إعطاء جرعات كبيرة منها، ومدة تأثير الجرعة الواحدة تتراوح ما بين 12-24 ساعة.
- B. آلية التأثير وتأثيرات: تعمل هذه الأدوية على حصر فارماكولوجي لمستقبلات الهستامين H_2 . وهي ذات اصطفاكية نسبية ولا تمتلك تأثيرات حاصرة هامة لمستقبلات H_1 أو المستقبلات الذاتية. يشمل تأثيرها الفلجاني الوحيد إنقاص الإفراز الحمضي المعدي الذي يعتبر التطبيق السريري الأهم وهو شديد الفائدة، يمكن أن يشاهد حصر لمستقبلات H_2 القلبية الوعائية والخلايا البدينة ولكنها قليلة الأهمية من الناحية السريرية.
- C. الاستعمال السريري: تنقص هذه الأدوية الأعراض وتسرع الشفاء وتقي من نكس القرحة الهضمية وخاصة القرحة المعجية، يبالغ التفرح الحاد عادة بجرعتين أو أكثر يومياً، بينما نكس القرحة يمكن الوقاية منه بإعطاء جرعة واحدة عند النوم. تعتبر حاصرات H_2 أيضاً فعالة في تسريع الشفاء ومنع نكس القرحة المعدية، في متلازمة ذرليفر اليسون، التي تتظاهر بفرط الإفراز الحمضي، تقترح هضمي متكرر شديد، نزف عصبي، وإسهال، تكون هذه الأدوية مفيدة جداً (تعطى جرعات كبيرة، وليس ليست فعالة كما هي حالة مثبطات مضخة البروتون).
- D. السمية: يعتبر السيتيدين مثبط قوي لإنزيمات الاستقلاب الكبدية وقد ينقص عيب الدم الكيدي، كذلك يمتلك السيتيدين تأثيرات مضادة للأندروجين عند إعطائه بجرعات عالية، الرانيتين هو مثبط ضعيف لأنزيمات الاستقلاب الكبدية، لا يمتلك الرانيتين وكذلك حاصرات H_2 الأخرى تأثيرات غدية.

مطارة حفضلية، التأثيرات غير الرغوية لمضادات الهستامين

(الفصل 8 و 16)

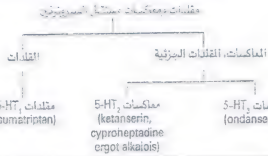
أعطى مريض سني شاب الـ *promethazine* وريدياً لإنقاص القلق قبل التقيح الجراحي في العيادة السنية. إن الهروميتازين هو مضاد هستامين من الجيل الأول القديم، تنها بالتأثيرات الدوائية المركزية والذاتية لهذا الدواء عندما يعطى عن طريق الوريد. أجوبة النهاية الحفظية في نهاية الفصل

السيروتونين (5 - هيدروكسي توبامين = 5-HT) ومقلداته

ينتج السيروتونين اعتباراً من التريبتوفان ويخزن في حويصلات الخلايا الكروماتينية المعوية وفي نورونات الجملة العصبية المركزية. يستقلب يد تحرره الـ MAO (موتامينوأكسيداز). يمكن كشف زيادة إنتاجه في الجسم بقياس مستقبلة الرئيس 5 - هيدروكسي اندول استيك أسيد (SHIAA) في البول، يلعب السيروتونين دوراً فيزيولوجياً كوسيط عصبي في الجملة العصبية المركزية والعصبية المعوية، وربما له دور كهرمون موضعي حيث يعدل الفعالية المعدية المعوية. يخزن السيروتونين (ويتركب بكمية قليلة منه) في الصفائح الدموية، على الرغم من وجود الكثير من مستقبلات السيروتونين (حدد 14 مستقبل حتى الآن). فإن السيروتونين 5-HT₁ هو مقلد سيروتونين الوحيد قيد الاستعمال السريري. معاكسة السيروتونين المستعملة أو التي لا تزال قيد الأبحاث تؤثر على 5-HT₂ و 5-HT₃ (الفصل 16-2).

A. المستقبلات والتأثيرات.

1. مستقبلات 5-HT₁: هي أكثر المستقبلات أهمية في الدماغ تعمل على تثبيط المشبك عن طريق زيادة نفاذية البوتاسيوم (الجدول 16-2). تتوسط مستقبلات 5-HT₁ المحيطية تأثيرات مثبطة ومثبطة في مختلف أنسجة العضلات الملساء. إن مستقبلات 5-HT₁ هي مستقبلات مقترنة بالبروتين G.



الشكل 16-2: مجموعة الأدوية التي تؤثر على مقاييسات السروتونين والنهائيات العصبية.

2. مقاييسات 5HT₂: تعتبر هامة في الدماغ والأنسجة المحيطة. تتوسط هذه المقاييسات التنبه المشبكي في الجملة العصبية المركزية (CNS) العضلات الملساء (الأوعية، الرحم، القصبات، الهضم) وتوسع الأوعية، تشمل آليات تأثيرها (في مختلف الأنسجة) زيادة IP₃، نقص ناقلي البوتاسيوم، ونقص الـ cAMP. وقد تتوسط هذه المقاييسات توسع الأوعية، الإسهال، وتقبض القصبات الذي يحدث في سياق الأعراض عند مرضى ورم الكارسينويد، وهو عبارة عن تشوُّ يحفز السروتونين ومواد أخرى.
3. مقاييسات 5HT₁: توجد هذه المقاييسات في CNS وخاصة في منطقة المقاييسات الكيماوية ومركز الإقياء والأعصاب الحسية المحيطة والأعصاب المعوية. تتوسط هذه المقاييسات التنبه عن طريق الأكتية البوابية المشبونة للـ 5HT. إن المقاييسات التي تؤثر على هذه المقاييسات ذات فائدة كبيرة كمضادة للإقياء.

6. الاستعمال السريري: ليس هناك تطبيق سريري للسروتونين.

C. مقاييسات السروتونين الأخرى:

1. مقاييسات 5-HT_{1D}: Sumatriptan، الدواء الرئيس في هذه المجموعة وهو مركب مستبدل للإنترول. يشابه الـ Naratriptan و Rizatriptan. وهذه الأدوية تقيد في معالجة الشقيقة الحادة ونوب الصداع التفوقدي، والملاحظة تدعم بقوة العلاقة ما بين شذوذات السروتونين وهذا المتلازمات من الصداع. هذه الأدوية فعالة عن طريق الفم، ويتوفر الـ Sumatriptan أيضاً للإعطاء عن طريق الحقن. ونوقشت المقاييسات الأروغوتية أدناه، وهي مقاييسات جزئية لمقاييسات 5HT.
2. مضطرب عود النشاط (السروتونين): يؤثر العديد من الأدوية المضادة للأكتئاب الهامة بزيادة نشاطها لفعالية مشابه للسروتونين من خلال تثبيط عود النشاط الحامل للـ 5HT. تم مناقشة هذه الأدوية في الفصل 29. Dextfenfluramine (سحب الآن) مضطرب لعود الانتظام استعمال بشكل واسع لتأثيره النقص للشهية. أشرك Dextfenfluramine مع Phentermine، وهو مقم مشابه للأفغيتامين، كمستحضر لإنقاص الوزن معروف باسم «den-phen». بينما يؤثر الـ Dextfenfluramine مقمه فإنه يسبب سمية قلبية هامة تظهر على شكل شرط تصنع يُقي في الشفان القلبي وسوء وظيفة التسمات عند المرضى، كذلك فقد أظهرت التقارير وجود سمية عصبية.

مقاييسات السروتونين:

- A. التصنيف والأدوية الرئيسة: Ketanserin هو حاصر للـ 5-HT₂ ومقاييسات ألفا الأورنرجية. Phenoxybenzamine (حاصر لمقاييسات α الأورنرجية) و cyproheptadine (حاصر H₁) كلاهما حاصر جيد للـ 5-HT₂. يعتبر كلاً من ondansetron، granisetron و alosetron حاصراً للـ 5HT₂. وتعتبر قلويدات الأروغوت مقاييسات جزئية للـ 5HT ومقاييسات أخرى (انظر أدناه).
- B. آليات التأثير والتأثيرات: إن كلاً من Ketanserin و cyproheptadine مقاييسات فارماكولوجية تنافسية، والفينوكس بنزامين هو حاصر غير عكوس. إن كلاً من Ketanserin و Cyproheptadine و phenoxybenzamine عبارة عن عوامل ضعيفة لاصطفائية، فبالإضافة لتثبيط تأثيرات السروتونين تمتلك تأثيرات حاصرة لآلفا الأورنرجية (Ketanserin و phenoxybenzamine) وتأثيرات حاصرة للـ H₁ (سروغبتادين). إن الـ ondansetron، granisetron، dolasetron حاصرات لمقاييسات 5-HT₂ ولها تأثير مضاد للإقياء من خلال تأثيرها على مركز الإقياء الموجود في البصلة وأيضاً تؤثر على الأعصاب المعوية والحسية المحيطة.

C. الاستعمالات السريرية: درس الـ Ketanserin كدواء خافض للضغط الشرياني، ربما يمتلك الـ Ketanserin وCyphequadine والفينوكس بنزامين فائدة (بشكل فردي أو مشاركة) في معالجة ورم الكاريسينويد، التشنج الحزني لكميات كبيرة من السيروتونين (والبيبتيدات) ويسبب الإسهال، تقبض قصبي وتوهج.

يتميز كلاً من Ondansetron ومجموعته مفيد بشكل كبير في السيطرة على الإقياء المرافق مع المعالجة الكيميائية للسرطان والإقياءات ما بعد العمل الجراحي. Alosetron، معاكس آخر لـ 5HT استعملت في متلازمة القولون المزيج عند النساء ولكنها سحبت فيما بعد.

D. السمية: إن التأثيرات السمية الـ Ketanserin ناجمة عن حصر ألفا وحصر H_1 . تشمل سمية ondansetron وgranisetron وdolasetron كلاً من الإسهال والصداع. يترافق الـ Dolasetron بتلاؤل مركب QRS وQT في ECG يجب أن لا يستعمل عند مرضى القلب، بسبب الـ Alosetron إمساكاً هاماً عند بعض المرضى.

قلويدات الأروغوت

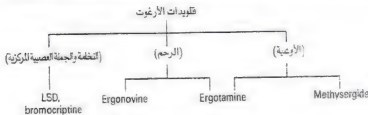
تنتج هذه الجزيئات المركبة من قبل عطريات موجودة في الحبوب الرطبة أو الفاسدة، وهي مسؤولة عن الجائحات بالتسمم بالأروغوت (نار القديس أنطوني) التي وصفت خلال العصور الوسطى. هناك ما لا يقل عن 20 عنصر من هذه العائلة الطبيعية، ولكن بعض هذه الجزيئات مع المشتقات نصف التركيبية تستعمل كعوامل علاجية. إن قلويدات الأروغوت هي مقدمات جزئية لمستقبلات α الأدرينرجية ومستقبلات 5HT. إن التوازن في الإثارة تجاه مستقبلات ألفا مقابل مستقبلات 5HT والتوازن ما بين التأثير المقلد مقابل المعاكس يختلف من مركب إلى آخر حتى أنه يختلف بين الأنسجة. إن بعض قلويدات الأروغوت أيضاً مقلدة على مستوى مستقبلات الدوبامين.

A. التصنيف والأوعية الرئيسية: قد تصنف قلويدات الأروغوت إلى ثلاثة مجموعات بناءً على تأثيراتها الرئيسية على مستوى التشنج والأعضاء (الشكل 16-3). هذا التقسيم ليس مطلقاً، حيث أن معظم قلويدات الأروغوت تمتلك تأثيرات على العديد من الأنسجة.

يعتبر الدماغ المصنوع الهدف للعديد من القلويدات الأروغوتية الطبيعية والتي تسبب إهلاسات وذهاباً ترافق بالانسحاب بالأروغوت. إن أهم أنواع المشتقات التي تؤثر على CNS هي أدوية تصنف تركيبياً: LSD وBromocriptine. يعتبر Ergonovine من القلويدات الأروغوتية الرئيسية المعمل للولادة، وإن الأوعية الدموية حساسة أيضاً لمجموعة أخرى من الأروغوت مثل الأروغوتامين Ergotamine.

B. التأثيرات: يلخص الجدول 16-3 التأثيرات على مستقبل قلويدات الأروغوت والتي تشمل الآتي:

1. الأوعية الدموية: تسبب القلويدات الأروغوتية تقبض وعائي هام ومديد عن طريق مستقبلات α . وقد يسبب زيادة الجرعة نقص تروية وغائرتينا في الأطراف.
2. الرحم: تسبب تقبض فعال في الرحم قرب الولادة، وهذه كافية لإحداث الإجهاض. خلال الحمل المبكر (وفي حال الرحم غير الحامل) يحتاج لجرعات أكبر من قلويدات الأروغوت حتى تحدث هذا التأثير. بعد توليد المشيمة فإن الـ ergonovine وergotamine يفيدان في تقليص الرحم وأنقاص خسارة الدم (النزف).
3. الدماغ: ربما تعتبر الإهلاسات هي المسيطرة نتيجة استعمال الأروغوت الطبيعي مع LSD ولكن ذلك غير شائع عند الاستعمال العلاجي للأروغوت. على الرغم من أن LSD هو حاصر قوي 5-HT في النسيج المحيطية، فإنه يعتقد بأن تأثيراته على CNS ناجمة عن تأثيراته المقلدة للدوبامين في النخاع، بعض قلويدات الأروغوت تعتبر مقلدة قوية للدوبامين وبالتالي تثبيط تحرر البرولاكتين. إن Bromocriptine وpergolide من مشتقات الأروغوت نصف التركيبية القوية التأثير على مستقبلات الدوبامين D₂ في النخاع، يمتلك البروموكريتين تأثيرات مشابهة على مستقبلات الدوبامين في النوى القاعدية.



الشكل 16-3: مجموعات الأروغوت القلويدية بناءً على الأعضاء المستهدفة

جدول 16-3، تأثيرات قلويدات الأوغوت على العديد من المستقبلات

| قلويد الأوغوت | مستقبل α الأدرنجي | مستقبل D ₂ الدوبامين | مستقبل SIFT | تنبيه العضلة المساء الرحمية |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------|
| Bromocriptine | - | +++ | - | 0 |
| Ergonovine | + | + | -(PA) | +++ |
| Ergotamine | -(PA) | 0 | +(PA) | +++ |
| Lysergic acid diethylamide (LSD) | 0 | +++ | -(++ in CNS) | + |
| Methysergide | + / 0 | + / 0 | -(PA) | + / 0 |

يشار إلى التأثيرات المقلدة بـ + معاكسة بـ - لا يوجد تأثير بـ 0 الألفة النسبية تجاه المستقبل يشار إليها بعدد + أو - PA، تعني مقلد جزئي.

C. الاستعمالات السريرية:

1. الشقيقة: يعتبر الأوغوتامين الدواء الرئيس المستعمل في الهجمات الحادة، الميترجيد والأوغوتوفين يستعملان للوقاية.
2. النزوف الولادية: إن كلاً من Ergonovine و Ergotamine ينقصان من نزوف الخالص (ما بعد الولادة) بشكل فعال.
3. فرط بروتاكتين الدم والباركسونية: يستعمل البروموكريتين والبيرغوليد في إنقاص إفراز البرولاكتين (الدوبامين هو مثبط فيزيولوجي لتحرر البرولاكتين). ويبدو أيضاً أن البروموكريتين ينقص حجم أورام النخامس ذات الخلايا المفرزة للبرولاكتين، ويفيد البروموكريتين أيضاً في معالجة داء باركسون (الفصل 27).
4. استعمالات أخرى: استعمال الـ Methysergide في ورم الكارسينويد.

D. السمية: تعتبر التأثيرات السمية لقلويدات الأوغوت هامة بسبب تأثيراتها على الصحة العامة (وباء التسمم بالأوغوت الناجم عن الحبوب الفاسدة) إضافة لسميتها الناجمة عن زيادة الجرعة أو إساءة استعمالها عند الأفراد.

1. تأثيرات وعائية: تسبب تقبض وعائي شديد ومديد قد ينجم عنه نقص تروية، وغانغرينا، ويعتبر الـ Nitroprusside الدواء الوحيد المعاكس لتأثيراتها عند استعمالها طويل الأمد يسبب الـ Methysergide فرط تصنع غير طبيعي في النسيج الضامة، ربما بطلال فرط التصنع الليفي هذا ما خلف البريتوان، خلف الجنب أو ما تحت الشغاف ويمكن أن يسبب استسقاء كلوي وسوء وظيفة النقل القلبي والدسمات القلبية، وتواجد آفات مشابهة عند مرضى الكارسينويد مقلدة بذلك بأن هذا التأثير ربما ناجم عن توسط التأثيرات المقلدة لمستقبلات السيروتونين.
2. تأثيرات هضمية: تحدث معظم القلويدات الأوغوتية اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، إسهال) عند العديد من الأفراد.
3. تأثيرات رحمية: قد تسبب تقلص رحمي ملحوظ، حيث يصبح الرحم أكثر حساسية لقلويدات الأوغوت خلال الحمل، على الرغم من أن الإجهاض الناجم عن الأوغوت في سياق معالجة الشقيقة هو نادر الحدود، فإن معظم أطباء التوليد يوصون بتقادي أو بالتخفيف على استعمال هذه الأدوية خلال الحمل.
4. تأثيرات عصبية مركزية: تتميز الإهمالات المشابهة لحالات الذهان شائعة باستعمال LSD ولكنها أقل حدة بالقلويدات الأوغوت. يستعمل الـ Methysergide أحياناً كبديل عن LSD من قبل المعتمدين على استعمال الأدوية المهلوسة أو المفرحة.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، الأدوية الرئيسية يجب تعلمها بالتفصيل. يجب تعلم المتغيرات الرئيسية بشكل يمكن تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، وعوامل أخرى هامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | الأدوية الرئيسية | متغيرات رئيسية | عوامل أخرى هامة |
|-----------------------|------------------------|-------------------|------------------------------------|
| مقلدات الهيستامين | Histamine | | |
| حاصرات H ₁ | Diphenhydramine | | Doxylamine, cyproheptadin |
| | Chlorpheniramine | | Promethazine, cyclizine |
| | Fexofenadine | | Loratadine, Cetirizine |
| حاصرات H ₂ | Cimetidine | | Ranitidine, famotidine, nizatidine |
| مقلدات 5-HT | Sumatriptan, Serotonin | | Naratriptan, rizatriptan |
| معاكسات 5-HT | Ketanserin | | Cyproheptadine, ergot alkaloids |
| | Ondansetron | | Grasetron, dolasetron |
| القلويدات الأروغوية | Bromocriptine | LSD, Methysergide | Pergolide |
| | Ergonovine | | |
| | Ergotamine | | |

الأسئلة

توجيهات: إن كل عبارة مرفقة أو جملة غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متعمقات للجمل. اختر حرفاً واحداً أو متعمداً بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارة 1-2: شخص لمرض بأنه مصاب بنقائل الكارسينويد الورمية النادرة. يحد هذا التشو السبروتونين، البراديكتين، والعديد من الببتيدات المعروفة.

1. تأثيرات السبروتونين عند هذا المرض غالباً ما يحتمل أن تشمل أي من الحالات التالية:

- (A) الإمساك
- (B) نوب تشنج قضيبي
- (C) قرط وإفراز الغاسترين
- (D) هبوط ضغط شرياني
- (E) احتباس بولي

2. إن المعالجة الموصى بها لمرضك المصاب بالكارسينويد، سوف تشمل جميع الأدوية التالية ما عدا:

- (A) Cyproheptadine
- (B) Ketanserin
- (C) Methysergide
- (D) Phenoxvbenzamine
- (E) Sumatriptan

3. أي من الأدوية التالية تستطيع معاكسة تأثيرات الهيستامين عند الإنسان على مستوى العضلات الملساء؟

- (A) Dolasetron
- (B) Epinephrine
- (C) Granisetron
- (D) Ranitidine
- (E) Sumatriptan

4. تمتلك العديد من مضادات الهيستامين H₁ تأثيرات غير هستامينية إضافية، والتي تشمل كل الحالات الآتية ما عدا:

- (A) نقص مقوية المثانة بتأثير مضاد موسكاريني
- (B) تأثير مخدر موضعي إذا أعطي الدواء حقناً
- (C) تأثير مضاد لدوار الحركة
- (D) زيادة كلفة في المقاومة المحيطة
- (E) تركين

5. أي من الآتي سوف ينتج عن حصر مستقبلات 5HT₁؟

- (A) نقص ال cAMP في العضلة القلبية
- (B) ازدياد ال cAMP في عضلة القلب
- (C) نقص IP₃ في مخاطية المعدة
- (D) ازدياد IP₃ في مخاطية المعدة
- (E) ازدياد IP₃ في العضلات الملساء

9. تشمل سمية مضادات الهيستامين H₂ واحد من الحالات التالية:

(A) إسهال

(B) إمهال

(C) هبوط ضغط انتصابي

(D) تثبيط P450

(E) نقص

10. إن كل العبارات التالية حول الأسباب الفارماكولوجية المحتملة في القرن السادس عشر والسابع عشر تعد سحراً تكون مقبولة ما عدا:

(A) تناول الخبز المصنوع من طحين ذو حبوب فاسدة قد يسبب إحساس بالحرق في الأطراف، يؤدي بالافراد البسيطين للشك بقوى الشر الخارقة للطبيعة للطبيعة.

(B) مثل هذا التناول الهضمي قد يسبب جائحات من الأجهزة ويتسبب مشابهاً.

(C) مثل هذا التناول عند النساء المسنات قد يسبب إصابات ويعرضهم لسلوك يفسر من قبل الآخرين «casting spells»

(D) إن المادة الرئيسية المعروفة الآن الموجودة في الحبوب الفاسدة هي Methysergide، مادة شبيهة بال PCP.

11. مريض خاضع لمعالجة الكيميائية السرطانية لديه إقياءات متكررة. الدواء الذي ربما يساعد في هذه الحالة هو:

(A) Bromocriptine

(B) Cimetidine

(C) Ketanserin

(D) Loratadine

(E) Ondansetron

12. أي من الخصائص التالية لمضادات الهيستامين H₂ أكثر صحة؟

(A) تمتلك جميعها نصف عمر حيوي بين 12-24 ساعة

(B) تمتلك جميع حاصرات H₂ المتوفرة فعالية متساوية تقريباً

(C) يترافق Famotidine بتداخلات دوائية أكثر من بقية حاصرات H₂ نتيجة تثبيطه للأزيمات الكبدية

(D) يترافق Ranitidine مع تأثيرات مضادة للإندروجين عند بعض المرضى

(E) يجب أن تعطى حاصرات H₂ بمعدل 4-5 مرات باليوم للحصول على التأثير العلاجي

13. أي من الآتي يكون صحيحاً حول تطبيق الأدوية المذكورة؟

(A) Cetirizine: لمعالجة حمى القلف

(B) Ergonovine: لمعالجة داء الزهايمر

(C) Methysergide: لمعالجة صداع الشقيقة الحاد

(D) Ondansetron: لمعالجة صداع الشقيقة الحاد

(E) Ranitidine: لمعالجة داء باركنسون.

14. أي من الآتي أكثر فائدة في معالجة فرط برولاكتين الدم؟

(A) Bromocriptine

(B) Cimetidine

(C) Ergotamine

(D) Ketanserin

(E) LSD

(F) Methysergide

(G) Nitroprusside

(H) Ondansetron

(I) Phenoxybenzamine

(J) Sumatriptan

15. أي من الآتي أكثر تأثيراً في معالجة الترجحة الهضمية؟

(A) Bromocriptine

(B) Cimetidine

(C) Ergotamine

(D) Ketanserin

(E) LSD

(F) Methysergide

(G) Nitroprusside

(H) Ondansetron

(I) Phenoxybenzamine

(J) Sumatriptan

16. أي من الآتي هو مقلد للسيروتونين مفيداً في إجهاض نوبة صداع الشقيقة الحاد وليس مشتقاً من الفطور؟

- Bromocriptin (A)
Cimetidine (B)
Ergotamine (C)
Ketanserin (D)
LSD (E)
Methysergide (F)
Nitroprusside (G)
Ondansetron (H)
Phenoxybenzamine (I)
Sumatriptan (J)

14. أي من الآتي يكون أكثر فائدة في معاكسة تشنج الأوعية الناجمة عن الأروغوت؟

- Bromocriptine (A)
Cimetidine (B)
Ergotamine (C)
Ketanserin (D)
LSD (E)
Methysergide (F)
Nitroprusside (G)
Ondansetron (H)
Phenoxybenzamine (I)
Sumatriptan (J)

توجيهات (العبارة 15-16): تتوافق الأسئلة المتصالية في هذا القسم مع قائمة من الخيارات متبوعة بعبارتين مرقمتين.

اختر حرفاً واحداً فقط لكل عبارة مرقمة بحيث يكون أقرب ما يمكن إليه.

- Bromocriptine (A)
Cimetidine (B)
Ergotamine (C)
Ketanserin (D)
LSD (E)
Methysergide (F)
Nitroprusside (G)
Ondansetron (H)
Phenoxybenzamine (I)
Sumatriptan (J)

15. تسبب تثبيط الاستقلاب الكبدى للعديد من الأدوية وبعض التأثيرات المضادة للاندروجين.

16. تقيد وكعضاد غير عكوس في معالجة بعض أورام الكارسينويد.

الأجوبة:

1. يسبب السيروتونين تشنج قسبي، ولكن التأثيرات الأخرى المدونة غير ملاحظة. الجواب (B).
2. جميع الأدوية المدونة تمتلك تأثيرات حاصرة لمستقبلات 5HT ما عدا Sumatriptan الذي هو مقلد لمستقبل 5-HT_{1D}. الجواب (E).
3. إن الـ Dolasetron و granisetron معاكسات لـ 5-HT₃. Sumatriptan هو مقلد لـ 5-HT_{1B}. Ranitidine هو معاكس للهستامين ولكنه يحصر H₂ المعدية والقلبية، وليس H₁ العضلية الملساء. Epinephrine تمتلك تأثيراً معاكساً فيزيولوجياً بحيث تماكس تأثيرات الهستامين في العضلات الملساء. الجواب (B).
4. لا تفعل حاصرات H₁ المستقبلات المسؤولة عن تقبض الأوعية، بعض الأدوية تحصر فعلياً مستقبلات α الأدرنرجية مسببة توسع وعائي. الجواب (D).
5. إن مستقبلات H₂ هي مستقبلات مرتبطة بالبروتين Gs، تشبه مستقبلات بيتا، حصرها يؤدي إلى إنقاص الـ cAMP. الجواب (A).
6. إن حاصرات H₁ وليس حاصرات H₂ تسبب اضطراب رؤيا، هبوط ضغط انقباضي ونوم. كلاهما لا يسبب الإسهال. الـ Cimetidine هو مثبط قوي لـ CYP3A4. الجواب (D).
7. لاحظ المؤرخون العديد من المظاهر السلوكية الموصوفة وأتهموا فيها السحر والضحايا الموهمين خلال تجارب سالم Salem السحرية في الفترة من التاريخ الأمريكي تشبه التسمم بالأروغوتامين. ينجم التسمم بالأروغوتامين عن فلويدات الأروغوت الطبيعية المختلطة وليس عن Methysergide الذي هو مشتق نصف تركيبى للأروغوت. إن الـ Methysergide ليس مشابهاً لـ PCP (phencyclidine)، الجواب (D).

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تسمية معاكس للأنجيوتانسين على مستقبلاته ودوائين على الأقل ينقصان من تشكل الأنجيوتانسين II.
- تلخيص التأثيرات الرئيسة للبراديكينين والببتيد الأذيني الطارح للصوديوم.
- وصف وظيفة الأنزيم المحول (بببتيد ببتيداز - كينيناز II).
- تدوين ببتيدين ذات فعالية مضيق للأوعية
- وصف تأثير الببتيد المعوي الفعال وعائياً (VIP)، المادة P، الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين.

المفاهيم

A. التصنيف والأدوية الرئيسة: تشكل الببتيدات الفعالة الوعائية مجموعة كبيرة من المواد الدائرية التي تمتلك وظائف وسائط عصبية إضافية لوظائف هرمونية جهازية وموسمية. تشمل الببتيدات المعروفة جيداً: الأنجيوتانسين، البراديكينين، الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم، الاندوتلين، الببتيد المعوي الفعال وعائياً، المادة P، الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين، الفلوكانون، والديد من الببتيدات الأفيونية. لم مناقشة الفايزوسين في الفصل 15 و 37، والببتيدات الأفيونية في الفصل 31 والفلوكانون في الفصل 41. الببتيدات التي سوف تناقش في هذا الفصل ملخصة في الجدول 17-1.

B. آليات التأثير: من المحتمل أن تؤثر هذه العوامل على مستقبلات على سطح الخلية. كما هو موضح في الجدول 17-1. غالبيتها تؤثر من خلال مستقبلات مرتبطة بالبروتين G وتسيب إنتاج مراسيل ثانوية، وبعض منها ربما يفتح الأنتية الشاردية.

الأنجيوتانسين وعفاكساته

A. مصدره ومصيره: يتشكل الأنجيوتانسين II اعتباراً من الأنجيوتانسينوجين (توسط الرنين، المتحور من الجهاز الكبي في الكلية. يتحول الأنجيوتانسين I والذي هو مؤلف من عشرة ببتيديات غير فعالة إلى الأنجيوتانسين II (A II) المؤلف من ثنائي ببتيديات بتوسط

جدول 17-1: بعض الببتيدات الفعالة وعائياً وخصائصها

| اسم الببتيد | خصائصه |
|--|---|
| Angiotensin II | \uparrow DAG, \uparrow CP \uparrow , مضيق الشريينات، يزيد إفراز الألدوسترون |
| الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم ANP | \uparrow cGMP، يوسع الأوعية، يثبط إفراز وتأثيرات الألدوسترون. يزيد الرشح الكبي |
| Bradykinin | \uparrow NO, \uparrow cAMP, \uparrow DAG, \uparrow IP \uparrow يوسع الشريينات، يزيد الفعالية الشعرية، يثبط انقباضات الحمية الألية |
| الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين (CGRP) | يسبب هبوط ضغط، وتسرع قلب بآليات غير معروفة |
| Endothelins | \uparrow DAG, \uparrow IP \uparrow تركيب البطانة الوعائية، تضيق غالبية الأوعية وتقبض العضلات الملساء الأخرى. |
| الببتيد العصبي Y (NPY) | يسبب تضيق وعائياً وبنية القلب، تأثيراته ناعمة عن توسط IP \uparrow في جزء منها |
| المادة P | يوسع الشريينات، يثبط الأوردة، والاسعاء والعضلات الملساء، التشنجية يسبب الإدرار، وهو مادة نافذة في الأعصاب الحسية النافذة للألم |
| الببتيد المعوي الفعال وعائياً (VIP) | يوسع الأوعية، يرخي العضلات والعضلات الملساء المعوية |

الأنزيم المحول للأنجيوتانسين (ACE)، المعروف بالبيبتيديل ديببتيديز أو كينيناز II (الشكل 11-4) الأنجيوتانسين II وهو ببتيد فعال يتعوض بسرعة بواسطة البيبتيداز (أنجيوتانسيناز).

B. التأثيرات: الأنجيوتانسين II هو مقيض شرياني قوي التأثير وينبه تحرك الألدوسترون، يزيد AT بشكل مباشر المقاومة الوعائية المحيطة ومن خلال الألدوسترون الذي يسبب احتباس الصوديوم البولي، يسهل الأنجيوتانسين II تحرك النورايبي نغرين في النهايات الأدرنجية من خلال تأثيره على المستقبلات المتغايرة الأمشاج ما قبل المشبك، جميع هذه التأثيرات يتوسطها مستقبل AT₁ والذي هو عبارة عن مستقبل مرتبط بال G_q.

C. دوره السريري: استعمل ACE في الماضي تسريعاً ضمن الشريان للسيطرة على النزوف في حال صعوبة الوصول لمكان النزف. ولم تعد تستعمل لهذا الاستطباب فيما بعد. تكمن أهميتها السريرية بأنها وسيط فيزيولوجي مرضي في بعض حالات ارتفاع الشرياني (ارتفاع الضغط الشرياني) وفي قصور القلب. لذلك تعتبر معاكسات الأنجيوتانسين II ذات أهمية سريرية.

D. المعاكسات: كما هو في الفصل 11، يتوفر نوعان من المعاكسات، مثبطات أنزيم التحول (ACEI) (مثل Enalapril, Captopril) والتي تعتبر عوامل عامة في معالجة الضغط الشرياني وقصور القلب، حاصرات مستقبلات الأنجيوتانسين II (valsartan, losartan، أدوية أخرى) وهي مثبطات غير بيتيدية تغطي عن طريق الفم تثبط مستقبلات ACE. Saralasin هو ببتيد مقلد جزئي للمستقبل لا يستعمل سريرياً، يحصر مستقبل الأنجيوتانسين ويترافق مثل هذه الأدوية غالباً بزيادة توفيقية في الرنين والأنجيوتانسين.

البراديكنين Brodykinin

A. مصدره ومصدره: البراديكنين هو أحد الكينينات الموسعة للأوعية يتشكل اعتباراً من الكينينوجين بتأثير العديد من الأنزيمات مثل الكارليكريني (Kallikreins). يتقوض البراديكنين بالعديد من البيبتيداز والتي تشمل الأنزيم المحول للأنجيوتانسين.

B. تأثيراته: يؤثر البراديكنين على الأقل على نوعين من المستقبلات (B₁ و B₂) وينجم عن ذلك إنتاج IP₃ و DAG و NO و PGS في النسيج (الشكل 17-1). يعتبر من أحد موسعات الأوعية قوية التأثير، وهو يتدخل في التهاب فيسبب الوذمة والألم عندما يتحرر أو يُعقن ضمن النسيج. يمكن أن يتواجد البراديكنين في اللعاب وربما يلعب دوراً هاماً في تقيبه إفرازه.

C. دوره السريري: على الرغم من أنه لا يطبق في المعالجة السريرية، فهو يلعب دوراً هاماً بتأثير مثبطات أنزيم التحول أنجيوتانسين كخافضة للضغط الشرياني، كما لوحظ سابقاً (الفصل 11 والشكل 11-4). لا يوجد تطبيق سريري في الوقت الراهن لمضادات البراديكنين.

البيبتيد الأذيني الطارح للصوديوم

A. مصدره ومصدره: يتركب البيبتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP) والمعروف أيضاً بالعامل الأذيني الطارح للصوديوم (ANF) من قبل الأذينة القلبية عند الثدييات، يتحرر هذا البيبتيد نتيجة التمدد الحاصل في الحجرات القلبية، وقد عزل نوعين من هذا البيبتيد هما البيبتيد الطارح للصوديوم الدماغي (BNP) والبيبتيد الطارح للصوديوم C- (CNP) من القلب والدماغ وأنسجة أخرى.

B. تأثيراته: يُفصل ANP الفواويل سيكلان (GC) في العديد من الأنسجة (الشكل 17-1). وهو موسع وعائي خارج للصوديوم (يميز طرح الصوديوم). وتتضمن تأثيراته البولية زيادة الرشح الكبي، نقص عود امتصاص الصوديوم من الأنبوب القريب، وتثبيط إفراز الرنين. ويثبط هذا البيبتيد أيضاً تأثيرات ACE والألدوسترون. على الرغم من تأثيره السلبي على تقلص العضلة القلبية فإن ANP الداخلي ربما يلعب دوراً هاماً في موازنة قصور القلب الاحتقاني بتحديد احتباس الصوديوم.

C. دوره السريري: لقد تم دراسة ANP لمحاولة استعماله في معالجة قصور القلب. ولكن النتائج كانت مختلطة. وقد أظهر BNP بعض الفائدة في بعض الدراسات الصغيرة عند مرضى قصور القلب، لا يوجد في الوقت الراهن مستحضرات ذات أهمية سريرية تؤثر كمقلد أو معاكسة لمستقبلات ANP.

Endothelins

هي مثبطات وعائية عديدة الببتيد. تتشكل وتحرر من الخلايا البطانية (ECs) في الأوعية الدموية. ويعتقد أن وظيفتها تشمل تأثيرها في الخلايا نفسها (Autocrine) وفي الخلايا المجاورة (Paracrine) كهرمونات تؤثر على الأوعية. لقد تم تحديد ثلاثة أنواع ببتيديّة من الأندوثيلين (ET1 و ET2 و ET3) اعتماداً على وجود اختلافات صغيرة في تسالي الحموض الأمينية عند الإنسان. وقد تم تحديد نوعين من مستقبلات الأندوثيلين، كلاهما مرتبط بالبروتين G.

يعتبر الأندوثيلين مقبض وعائي أقوى من النورايبي نغرين وله تأثير مفيد نسبياً. تنبه هذه الببتيدات القلب، وتزيد من تحرر ANP، وتقلل تكاثف العضلات الملساء. وهي تتدخل في بعض أشكال ارتفاع الضغط الشرياني الاضطرابات القلبية الوعائية الأخرى. وقد أصبحت معاكسات الأندوثيلين متوفرة حديثاً لاستعمالات البحث العلمي سريرياً.

الببتيد المعوي الفعّال وعائياً، المادة P، الببتيد المرتبط بموثة الكالسيتونين والببتيد العصبي Y

الببتيد المعوي الفعّال وعائياً (VIP) هو موسع مائي فعّال وقد يكون أكثر أهمية من كونه وسيط عصبي. يتواجد في الجملة العصبية المركزية والمحيطية والسبيل المعدي المعوي ولا يوجد له تطبيق سريري.

المادة P هي ببتيد آخر كوسيط عصبي لها تأثير قوي كموسع وعائي على مستوى الشريانات، وهي منبهة قوية للأوردة والأعماق والعضلات الملساء في الطرق الهوائية. وربما تؤثر هذه المادة كهرمون موضعي في السبيل الهضمي. لقد وجد تراكيز عالية من المادة P في بعض أجزاء الجملة العصبية التي تحتوي أعصاباً تتوسط الحس الملمسي. لا يوجد تطبيق سريري بالوقت الراهن للمادة P أو معاكساتها. ولكن Capsaicin وهو المركب الحار في الفليفلة، يحرق المادة P من مخازنها في النهايات العصبية ويؤدي لنفاذ هذا الببتيد. واستعمل Capsaicin موضعياً لمعالجة التهاب المفاصل الرثواني، والألم التالي للإصابة بالحلا.

الببتيد المرتبط بموثة الكالسيتونين وجد بتراكيز عالية في الدرق وكذلك في غالبية العضلات الملساء (مع الكالسيتونين). ووجوده في العضلات الملساء، ويقترح دورة كشاف مساعد في النهايات العصبية الذاتية. وهو (CGRP) عامل مخفض للضغط الشرياني قوي التأثير اكتشف حديثاً ويسبب تسرع قلب انعكاسي. ليس هناك تطبيق سريري لهذا الببتيد في الوقت الراهن.

الببتيد العصبي Y لا يشبه الببتيدات الثلاثة السابقة المذكورة أعلاه، وهو مقبض وعائي قوي التأثير وينبه القلب. NPY يتواجد في كل من الجملة العصبية المركزية والأعصاب المحيطية. في المحيط، حدد كشاف مساعد في النهايات الأدرنرجية العصبية. وقد تم تحديد العديد من مستقبلاته.

مهارة حفظية: معاكسات الأنجيوتانسين.

(فصل 11)

ناقش الاختلافات بين مثبطات أنزيم التحول (ACEI) وحاصرات مستقبلات AT₁ في سياق الببتيدات الموجودة في هذا الفصل. جواب/ المهارة الحفظية موجودة في/ أخرى الفصل.

قائمة الأدوية: انظر الجدول 17-1

الأسئلة

التوجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو غير متممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات. اختر حرف واحد كجواب أو متمم

للعبرة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. فيما يتعلق بالببتيدات

(A) يعتبر الأنجيوتانسين I أقواها في سلسلة الأنجيوتانسينوجين (طليلة الأنجيوتانسين)

والأنجيوتانسين II

(B) البراديكتين هو موسع وعائي قوي وله تأثيرات محرصة على الألم والوذمة

- (C) يزيد الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم من تقلص القلب في قصور القلب الاحتقاني
(D) لأن الببتيدات لا تستطیع عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) فإنها لا تتواجد في الدماغ.
(E) يتعطل البراديكتين بواسطة أنزيم الكالديكرين.

2. أي من التالي - إذا أعطي وريدياً - سوف يزيد من حركة الأنبوب الهضمي ويسبب إسهالاً؟

- (A) Angiotensin II
(B) Bethanechol
(C) Bradykinin
(D) Renine

(E) جميع ما ذكر أعلاه

3. الببتيد الذي يسبب زيادة النفوذية الشعرية والوذمة هو

- (A) Angiotensin
(B) Bradykinin
(C) Captopril
(D) Histamine
(E) Losartan

4. العوامل التي تحدث تقبض وعائي شرياني تشمل كل ما يلي عدا

- (A) Angiotensin
(B) Endothelin
(C) Epinephrine
(D) Serotonin
(E) Substance P

5. موسع وعائي يمكن أن يتعطل بالأنزيمات الحالة للبروتين هو

- (A) Angiotensin
(B) Isoproterenol
(C) Histamine
(D) NPY
(E) VIP

6. أي من التالي يتحرر من التسبب المرضية، يسبب الألم والوذمة ويتعطل بالأنزيم المحول للأنجيوتنسين؟

- (A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin

(E) الببتيد المرتبط مورثياً بالكالسيتونين

(F) Substance P

(G) الببتيد العصبي Y (NPY)

(H) Renin

(I) Substance P

(J) الببتيد المعوي الفعال وعائياً (VIP)

7. أي من التالي هو مقبض وعائي مؤلف من عشرة ببتيدات طبيعية؟

- (A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II

(C) الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (ANP)

(D) Bradykinin

(E) CGRP

(F) Endothelin

(G) NPY

(H) Renin

(I) المادة P

(J) VIP

8. أي من التالي هو موسع وعائي أذيني موجود في الأعصاب المحيطية والجذع العصبية المركزية، ويسبب

تقبض الأوردة والعضلات المس الهوائية، وموجود في الألياف الحسية اللمية الواردة؟

- (A) Angiotensin I
(B) Angiotensin II
(C) ANP
(D) Bradykinin

- CGRP (E)
- Endothelin (F)
- NYP (G)
- Renin (H)
- Substance P (I)
- VIP (J)

9. أي من التالي هو مقبض وعائي مؤلف من ثنائي ببتيدات تزداد عند مرضى ارتفاع ضغط الدم وتعالج

بجرعات كبيرة من المدرات؟

- Angiotensin I (A)
- Angiotensin II (B)
- ANP (C)
- Bradykinin (D)
- CGRP (E)
- Endothelin (F)
- NYP (G)
- Renin (H)
- Substance P (I)
- VIP (J)

10. أي من التالي هو موسع وعائي يزداد في الدم والأنسجة عند المرضى المعالجين بالكابتوبريل؟

- Angiotensin I (A)
- Angiotensin II (B)
- ANP (C)
- Bradykinin (D)
- CGRP (E)
- Endothelin (F)
- NYP (G)
- Renin (H)
- Substance P (I)
- VIP (J)

11. أي من التالي هو موسع وعائي قوي اكتشف حديثاً بتركيز عالية في الفدة الدرقية؟

- Angiotensin I (A)
- Angiotensin II (B)
- ANP (C)
- Bradykinin (D)
- CGRP (E)
- Endothelin (F)
- NYP (G)
- Renin (H)
- Substance P (I)
- VIP (J)

12. أي من التالي هو ببتيد ناقل مساعد في النهايات العصبية الذاتية يرخي الأوعية والقصبات

والعضلات المساء الهضمية؟

- Angiotensin I (A)
- Angiotensin II (B)
- ANP (C)
- Bradykinin (D)
- CGRP (E)
- Endothelin (F)
- NYP (G)
- Renin (H)
- Substance P (I)
- VIP (J)

توجيهات العبارات 13-14) تتألف هذه الأسئلة التصالبية من قائمة من الاختبارات ذات الأسرمت متبعة بعبارات مرفقة.

اختر حرف واحد لكل عبارة مرفقة حيث تكون الأقرب إليها.

- Angiotensin I (A)
- Angiotensin II (B)
- ANP (C)

| |
|-----------------|
| Bradykinin (D) |
| CGRP (E) |
| Endothelin (F) |
| NPY (G) |
| Renin (H) |
| Substance P (I) |
| VIP (J) |

13. عبارة عن بيتيد ناقل مساعد في نهايات الأعصاب الذاتية وبعض وسائل.

14. عبارة عن بيتيد مضيق وعائي يتركب في البطانة اليناسية الذاتية.

الاجابة

1. إن الأنجيوتانسين A هو ملية غير فعالة، لا يؤثر البيتيد الأنزيم الطارح لنسويدوم على تقلص القلب. تتواجد البيتيدات بتركيز عالية في الساع كونها تتركب هناك. (الاجواب (B)).
2. لا تتوافق البيتيدات المنوية هنا مع زيادة ملحوظة في حركية الحدة والامعاء. Botanochol، هو ملد كولنجي موسكاري، هو منبه للجهاز الهضمي. (الاجواب (A)).
3. بسبب كالأ من الهستامين والبراديكتين ازدياداً ملحوظاً في النوفوية الشعرية ولذلك غالباً ما يترافق هذا بالوذمة، ولكن الهستامين ليس بيتيداً. (الاجواب (B)).
4. إن المادة P موسع وعائي قوي التأثير. (الاجواب (E)).
5. إن البيتيد، وليس الأمين، سوف يتعدل بالألزيمات الحاملة للبروتين. البيتيد الضال المعوي هو البيتيد الوحيد في القائمة ليس موسعاً للأوعية. (الاجواب (E)).
6. إن البراديكتين هو وسيط التاذي التسيبي، الألم، بالوذمة. (الاجواب (D)).
7. إن الأنجيوتانسين مؤلف من عشرة بيتيدات. (الاجواب (A)).
8. إن المادة P موسعة للشريكات وهي وسيط عصبي لتسلي الأفي. (الاجواب (E)).
9. الأنجيوتانسين II، مؤلف من ثمانية بيتيدات، يزيد حجم الدم لأن الاستجابة المعاوضة تسبب إفراز الرتين. (الاجواب (B)).
10. يزداد البراديكتين نتيجة التبطيع الأنزيمي بالكاتيبورين، لأن أنزيم التحول سادة يعمل على تحويل الكينينات بالإضافة إلى تركيب الأنجيوتانسين II (انظر الشكل 1-4). (الاجواب (D)).
11. إن الموسع الوعائي الضال المكتشف حديثاً هو البيتيد المرتبط بمجموعة الكالسيتونين (CGRP). (الاجواب (E)).
12. البيتيد المعوي الضال هو مركبي لليت المضطبي الأمين موسعاً وهو أيضاً ناقل مساعد في الأعصاب الذاتية (ANS). (الاجواب (J)).
13. البيتيد العصبي لا موجود في العديد من النهايات العصبية الودية ما بعد عقدية كشال مساعد. وهو لا يشبه البيتيد المعوي الضال وعائياً (ناقل مساعد في الجيلة العصبية). فإن NPY هو متيس وعائي. (الاجواب (G)).
14. تتركب ال Endothelins في البطانة الوعائية وهي مضيقة وعائية قوية. (الاجواب (F)).

جواب المارة الحفظية: محاسبات الأنجيوتانسين

(انظر الفصل 11)

إن كلاً من مثبطات ACE (Captopril) وحاصرات مستقبل AT₁ (Losartan) تقص تأثيرات جملة الرتين انجيوتانسين وبالتالي تقص الضغط الدموي وكلاهما يؤدي إلى ازدياد معاوض في تحس الرتين والأنجيوتانسين. الاختلاف الرئيس بين هذين النوعين من الأدوية ناتج عن أن مثبطات ACE تزيد مستويات البراديكتين في الدوران لأن البراديكتين يطرح بشكل طبيعي بتوسط أنزيم التحول. تساهم الزيادة في البراديكتين بالتأثير الخافض للضغط الشرياني لمثبطات ACE، ولكن هي مسؤولة عن نسبة الحدوث العالية للسعال المترافقة مع استعمال مثبطات ACE. يعتقد بأن السعال ناجم عن تركيب البروستاغلاندينات كنتيجة لازدياد البراديكتين. إن حاصرات مستقبل AT₁ لا تمتلك هذا التأثير.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين التأثيرات الرئيسية لـ LTC_4 , LTB_4 , $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 و LTD_4 .
- تدوين المواقع الهامة لتركيب وتأثيرات الترومبوكسان البروستاسيكلين في الجملة الوعائية.
- تدوين معاكسات الليكوتروينات المتوفرة حالياً للاستعمال العلاجي ومعاكسات البروستاغلاندينات ومواقع تأثيرها (أنزيمات ومستقبلات).
- شرح التأثيرات المختلفة للأسبرين على تركيب البروستاغلاندين و تركيب الليكوتروين.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 18-1: التعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|---------------------------------------|---|
| Abortifacient | دواء يستعمل لإحداث الإجهاض، مثال: بروستاغلاندين $F_{2\alpha}$ |
| Cyclooxygenase | أنزيم يحول الأراشيدونيك أسيد إلى PGG_2 و PGH_2 ، وهي طلائع البلاستاغلانينات. |
| عسرة الطمث | معض عضلي رحمي مؤلم يثار بتحرر البروستاغلانينات خلال الدورة الطمثية. |
| Endoperoxide | مصطلح عام لطلائع البروستاغلاندينات مثل PGG_2 و PGH_2 . |
| تبادل مواقع الأوعية الكبيرة | شدوذ خلقي يحدث فيه خروج الشريان الرئوي من البطن الأيسر والأبهر من الأذينة اليمنى. وهو يتعارض مع الحياة إذا لم يترافق مع بناء قناة شريانية كبيرة أو وجود عيب في الحاجز البطني. |
| Lipoxygenase | أنزيم يحول حمض الأراشيدونيك إلى الليكوتروين الأولى (HPETEs). |
| مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID | أدوية مضادة للالتهاب غير الستيرويدية، مثل الأسبرين والأيبوبروفين وال celecoxib، تثبط السيكلوأكسيجناز. |
| بقاء القناة الشريانية (PDA) | بقاء فتحة ما بين الشريان الأبهر والرئوي بعد الولادة |
| فوسفونيباز A | أنزيم في غشاء الخلية يتوسط تشكل حمض الأراشيدونيك من المركبات الغشائية الدسمة. |
| المادة بطيئة التفاعل التأقية (SRS-A) | عبارة عن مادة تحدث بالتألق المناعي في أنسجة الحيوانات التي تعرضت للصدمة التأقية. وقد تم تمييزها الآن كمزيج من الليكوتروينات خاصة LTC_4 و LTD_4 . |

المفاهيم

إن عناصر الاكتفاء الذاتي هي مجموعة هامة من مشتقات الحموض الدسمة الداخلية والتي تتج من حمض الأراشيدونيك، والذي يشق من دسم الغشاء الخلوي.

مقلدات عناصر الاكتفاء الذاتي

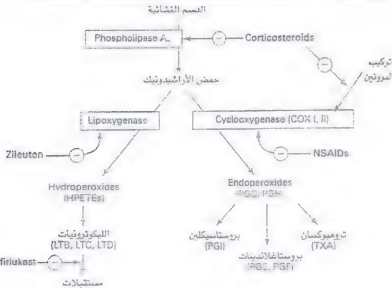
A. التصنيف: تشمل مجموعات عناصر الاكتفاء الذاتي: البروستاغلاندينات، البروستاسيكلين، ترومبوكسان، والليكوتروينات، إن البروستاسيكلين والترومبوكسان يعتبران غالباً عناصر في مجموعة البروستاغلاندين ولهما مشتقات تدويرية (cyclized). تمتلك الليكوتروينات سلسلة مستقيمة الشكل من حمض الأراشيدونيك. هناك سلاسل متعددة من المجموعات الرئيسية.

اعتماداً على المتغيرات المختلفة (مشار إليها بـ A و B و C والخ) والأرقام المختلفة ذات الروابط المضاعفة (مشار إليها 2، 3، 4 الخ) في الجزيئة.

B. التركيب: (الشكل 18-1) تتتركب عناصر الاكتفاء الذاتي استجابة للعديد من المنبهات مثل فيزيائية، تفاعلات مناعية، هذه التغيرات تعمل الفوسفوليبيز الفشاء الخلوي أو السيترولاسمي، ويتحرر حمض الأراشيدونيك من الفوسفونيدات الغشائية، يستقلب الأراشيدونيك فيما بعد بأحد الآليات المتعددة المختلفة. إن الأليتين الهامتين هما: الأولى، استقلاب المنتجات مستقيمة السلسلة بتوسط أنزيم ليبوكسيناز فينتج عن ذلك أخيراً تشكّل الليكوتروينات، الثانية، تتم بتوسط أنزيم السيكلوكسيناز (COX) على شكلين، COX1 الموجود في العديد من الأنسجة، إن البروستاغلاندينات المشكلة في أنسجة الجسم بتوسط COX1 تبدو أنها مهمة للعديد من الوظائف الفيزيولوجية (أنظر أدناه)، على العكس من ذلك، فإن COX2 يتواجد بشكل رئيس في الخلايا الالتهابية، ونواتج هذه التأثيرات تلعب دوراً هاماً في الأذية النسيجية مثل الالتهاب، يتتركب الترومبوكان بشكل مسيطر في الصفائح الدموية، بينما يتتركب البروستاسيكلين في الخلايا البطانية للأوعية الدموية، إن عناصر الاكتفاء الذاتي أنصاف أعمار قصيرة (ثواني إلى دقائق) وهي غير فعالة عند إعطائها عن طريق الفم.

C. آلية التأثير: يبدو أن معظم تأثيرات عناصر الاكتفاء الذاتي مرتبطة بتفعيل المستقبلات الغشائية الخلوية المرتبطة بالبروتين G إلى الأدينيل سيكلاز (نتيجة الـ cAMP) أو سلاسل الفوسفوانوزينول (منتجة الـ IP₃ و DAG كمراسيل ثانوية).

D. التأثيرات: هناك العديد من التأثيرات طوال العضلات الملساء، الصفائح، الجملة العصبية المركزية، والأنسجة الأخرى، بعض هذه التأثيرات المختلفة ملخصة في الجدول (18-2)، تتوسط عناصر الاكتفاء الذاتي العديد من العمليات المرضية بشكل مباشر بما فيها ردّ F والترومبوكان A₂ (TXA₂)، والليكوتروميينات LTC و LTD. بشكل كلاً من LTC و LTD الوسيط الرئيسي المسؤول عن تقبض القصات، المادة بطيئة التحرر الثانوية (SRS-A)، إن الليكوتروين LTB₄ هي عامل جذب كيميائي هام في الالتهاب، والبروستاسيكلين و PGE₂ ربما يلعبان دوراً كموسعات وعائية داخلية المنشأ. PGE₂ ومشتقاتها تمتلك دور وافي هام لمخاطبة المعدة، عند طريق زيادة إفراز السيكرينات والمخاط وإفراز الحمض أو كلاهما. إن كلاً من PGE₁ و PGE₂ يرخي الأوعية والعضلات الملساء الأخرى، يعتقد أن PGE₂ هي موسع وعائي طبيعي يضاف على تقوية القناة الشريانية خلال التطور الجنيني، إن PGE₂ و PGF_{2α} يتحرران بكميات كبيرة من البطانة خلال الدورة الطمثية وتلعب دوراً فيزيولوجياً هاماً في المخاض، يبدو أن PGE₂ له دور فيزيولوجي في نضج عنق الرحم وقت المخاض.



الشكل 18-1: تركيب عناصر الاكتفاء الذاتي ومواقع التأثيرات المشبعة للمستروينيدات القشرية ومضادات الالتهاب غير المستروينية (NSAIDs) ومعاكسات الليكوتروينات.

الجدول 18-2: تأثيرات بعض عناصر الاكتفاء الذاتي الهامة

| التأثير | PGE ₂ | PGF _{2α} | PGI ₂ | TXA ₂ | LTB ₄ | LTC ₄ | LTD ₄ |
|-------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| المقوية الوعائية | ↓ | ↑↑ | ↓↓ | ↑↑↑ | ؟ | ↑ أو ↓ | ↑ أو ↓ |
| المقوية القلبية | ↓↓ | ↑ | ↓ | ↑↑↑ | ؟ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑↑ |
| المقوية الرحمية | ↑↑ | ↑↑↑ | ↓ | | ؟ | ؟ | ؟ |
| تراص الصفائح | ↑ أو ↓ | ؟ | ↓↓↓ | ↑↑↑ | ؟ | ؟ | ؟ |
| الجذب الكيميائي للكريات البيض | ؟ | ؟ | ؟ | ؟ | ↑↑↑↑ | ؟ | ؟ |
| ؟ تأثير غير معروف | | | | | | | |

تترافق عسرة الطمث مع تقلصات رحمية محرضة بالبروستاغلاندينات خاصة PGE₂. إن تراص الصفائح يتقلع بشدة بواسطة الترومبوكسان. وينقص PGE₂ من الضغط داخل العين (انظر أدناه)، ولكن لم يعرف فيما إذا كانت هذه التأثيرات فيزيولوجية داخلية المنشأ لا PGE₂.

E. الاستعمالات السريرية:

1. في التوليد: يتوسط البروستاغلاندينات E₂ و F_{2α} تقلص الرحم. وقد أثبت استعمال PGE₂ (dinaprostone) لإنسجاع عنق الرحم في تمام الحمل قبل تحريض المخاض بالاكستوسين. لقد استعملت الـ PGE₂ و PGE_{2α} كمجففات في الثلث الثاني من الحمل، على الرغم من تأثيراتها في تحريض المخاض في تمام الحمل، لكنها تحمل تأثيرات غير مرغوبة (غثيان، إقياء، إسهال) أكثر مما تحدثه تقلصات الرحم oxytocics. في أوروبا، استعملت مضادات PGE₂ misoprostol مع معاكسات البروجسترون mifepristone (RU 486) كزوغ من المشاركة الآمنة ما بين الأدوية المجهضة.
2. غلب الأفضال: يعطى PGE₂ تسريباً وريدياً للمحافظة على بقاء القنصة الشريانية مفتوحة عند الرضع المصابين بتبادل الأوعية الدموية الكبيرة حتى يتمنى إجراء العمل الجراحي.
3. التحال: لقد ثبت استعمال البروستاسيكلين (PGI₂) (مثال epaprosteno) في ارتفاع الضغط الرئوي الشديد، الذي يستعمل عادة للوقاية من تراص الصفائح عند وضع المريض على آلة التحال.
4. القرحة الهضمية المترافقة مع استعمال NSAIDs: لقد أثبت استعمال الـ Misoprostol في الـ USA للوقاية من القرحات الهضمية عند المرضى الذين يتناولون جرعات عالية من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لمعالجة التهاب المفاصل ولديهم قصة قرحة مترافقة مع استعمال تلك الأدوية.
5. البولية: يستعمل الـ PGE₂ (مثال alprostadil) في معالجة المثانة، مثلاً: مستحضرات متوفرة للحقن وإضافة للحقن ضمن الإحليل.
6. عينية: يستعمل مشتق PGE₂ يسمى Latanoprost في معالجة الزرق، لأن Unoprostone هو من الأدوية الحديثة المستعملة. تزيد هذه الأدوية من جريان الخلط المائي وبالتالي تمنع ضيق بؤبؤ العين.

معاكسات عناصر الاكتفاء الذاتي

يمكن أن تشكل الأدوية الفوسفوليبياز 2، والسيلوكوكسيبيناز، تعتبر هذه الأدوية علاجات رئيسة في الالتئام (الشكل 18-1، فصل 36). Zileuton هو مثبط افتراضي لأنزيم هيدروكسيبيناز، وهو مثبطات السيلوكوكسيبيناز تمتلك تأثير مثبط خفيف لتكوين الليكوترين، ويتم السعي بشكل فعال لإيجاد مثبطات استقلابات البروستاغلاندينات والليكوترينات. montelukast و Zafirlucast، هما مثبطان مستقبل LTD₄، متوفران بملوثات الرأسمان لمعالجة الربو (الفصل 20).

A. الستيروئيدات القشرية المعوية: كما أثير في الشكل (18-1)، تثبط الستيروئيدات القشرية تشكل حمض الأرشيدونيك الناتج عن الفوسفوليبياز الغشائية. يتوسط هذا التأثير مستقبلات سترئيدية داخل الخلية عندما يتم تفعيلها بواسطة الستيروئيدات الملائم تزيد من بروتينات نوعية تآذرة على تثبيط الفوسفوليبياز. تثبط الستيروئيدات أيضاً تركيب COX، ويعتقد أن هذه التأثيرات هي الأساس التي تقوم عليها التي تعمل بها الستيروئيدات القشرية السكرية كمضادة للالتهاب.

B. NSAIDs: يثبط الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى (غير سترئيدية قشرية سكرية) السيلوكوكسيبيناز وتشكل الترومبوكسان، البروستاغلاندين والبروستاسيكلين.

الشكل (18-1)، إن معظم NSAIDs المتوفرة حالياً هي مثبطة غير اصطفائية لكل من COX-1 و COX-2. والحقيقة أن غالبية هذه الأدوية تثبط COX-1 بفعالية أكثر من تثبيطها لـ COX-2، والذي يعتقد أنه المسؤول عن تركيب عناصر الاكتفاء الذاتي الالتهابية. تشمل مثبطات COX2 الاصطفائية الـ celecoxib و rofecoxib (انظر الفصل 36).

إن تثبيط السيكلوأكسجيناز بواسطة الأسبرين، الذي لا يشبه بقية NSAIDs، هو غير عكوس. ويعتقد أنه في بعض الحالات الحساسة للأسبرين ناجمة عن تحول سييل حمض الأرشيدونيك إلى سييل الليكوتروين عندما يتم حصر سييل البروستاغلاندين المحفز بالميكروأكسجيناز. ينجم عن ذلك ازدياد تركيب الليكوتروين الذي يسبب تقيض قصبي والذي هو مظهر نموذجي للحساسية للأسبرين. ولأسباب غير معروفة، هذا الشكل من الحساسية للأسبرين هو شائع الحدوث عند الأفراد المصابين بالبوليبات الأنفية.

ينجم التأثير المضاد للصفائح عن تثبيط دائم لتركيب الترومبوكسان الضروري للصفائح، الذي ينقص تركيب بروتين جديد، على العكس من ذلك، فإن تثبيط تركيب البروستاسيكلين في البطانة الوعائية هو تثبيط مؤقت لأن الخلايا قادرة على تركيب أنزيم جديد، ينتج عن تثبيط تركيب البروستاغلاندين أيضاً تأثيرات مضادة للالتهاب هامة. إن تثبيط تركيب البروستاغلاندين المحرض للحمى في الدماغ ينتج عنه التأثير الخافض للحرارة لـ NSAIDs. قد يتسرع أيضاً إغلاق القناة الشريانية عند الرضع السليمين باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية القوية مثل الاندوميثاسين.

C. مفاكسات الليكوتروين: كما لوحظ أعلاه، لقد أصبحت مثبطات الليبواكسجيناز (Zileuton) ومعاكسات المستقبل LTD₄ وLTE₄ مثبوتة للاستعمال السريري. في الوقت الراهن، أخذت هذه الأدوية الموافقة بالقبول للاستعمال عند مرضى الربو.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذه المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ومعرفه جيدة للمتغيرات الرئيسة حيث يستلزم تغييرها عن بعضها البعض وكذلك تمييزها عن الأدوية الرئيسية، وكذلك هناك عوامل هامة أخرى يجب تمييزها في أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيس | المتغيرات الرئيسة | عوامل هامة أخرى |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Prostaglandins | PGE ₂ (dinoprostone) | PGI ₂ (misoprostol) | Latanoprost |
| Prostacyclin | PGI ₁ (eprostanol) | | |
| Thromboxane | TXA ₂ | | |
| Leukotrienes | LTC ₄ | LTD ₄ | LTD ₄ Montelukast |
| مثبطات Leukotrienes | Zafirlukast Zileuton | | |
| مثبطات Phospholipase | Prednisone, Hydrocortisone | (انظر الفصل 39) | |
| مثبطات Cyclooxygenase | Aspirin | (انظر الفصل 36) | Ibuprofen, Celecoxib etc |

الأسئلة

التوجيهيات: كل عبارة مرقمة أو غير مرقمة في هذا القسم تقع بإجابات أو سمات. أختار حرف واحد كجواب أو -

متم للعبارة يكون الأفضل في كل حالة.

1. اتصل مريضك سائياً من أن الدواء الأخير الذي وصفته له قد سبب له إمساكاً شديداً. أي من الآتي

غالباً ما ترافق مع زيادة حركية هضمية والإسهال:

- Corticosteroids (A)
- Leukotriene LTD₄ (B)
- Misoprostal (C)
- Timolol (D)
- Zileuton (E)

2. أي من الأدوية التالية يثبط السيكلوأوكسيجيناز بشكل غير عكوس؟

- Aspirin (A)
- Hydrocortisone (B)
- Ibuprofen (C)
- Indomethacin (D)
- Zileuton (E)

3. تشمل العوامل التي تسبب تقبض وعائي كل ما يلي عدا:

- Angiotensin II (A)
- Methysergide (B)
- PGF_{2α} (C)
- Prostacyclin (D)
- Thromboxane (E)

4. تشكي مريضة من عسرة طمث شديدة. إن المنبه الرحمي المشتق من الغشاء الدم في البطانة الرحمية هو:

- Angiotensin II (A)
- Histamine (B)
- Prostacyclin (PGI₂) (C)
- Prostaglandin E₂ (D)
- Serotonin (E)

5. الالتهاب هو تفاعل مقعد يشمل على تحرر سيتوكينات، ليكوتروينات، بروستاغلاندينات وبيتيدات. تلعب البروستاغلاندين التي دوراً في الحدوثات الالتهابية تنتج عن حمض الأرشيدونيك بتوسط:

- Cyclooxygenase 1 (A)
- Cyclooxygenase 2 (B)
- Glutathione-S Transferase (C)
- Lipoxygenase (D)
- Phospholipase A₂ (E)

6. الاستطابات السريعة المعيزة لعناصر الاكتفاء الذاتي ومعاكساتها تشمل جميع ما يلي عدا:

- (A) الإجهاض
- (B) ارتفاع الضغط الشرياني
- (C) بقاء القناة الشريانية
- (D) عسرة الطمث البدئية
- (E) تبادل مواقع الشرايين الكبيرة.

7. امرأة عمرها 60 عاماً مصابة بالزرق تالي لعملية الساد الجراحية. أي من التالي يمكن استعماله لإنقاص ضغط العين؟

- (A) الليكوتروين LTD₄ أو مشابهاه
- (B) البروستاغلاندين E₂ أو مشابهاه
- (C) البروستاغلاندين F_{2α} أو مشابهاه
- (D) المادة بطيئة التحرر التاقية (SRS-A)
- (E) الترومبوكسان A₂ أو مشابهاه

8. أي من التالي هو مثبط غير عكوس للسيكلوأوكسيجيناز الصفيحات؟

- Alprostadil (A)
- Aspirin (B)
- Ibuprofen (C)
- LTC₄ (D)
- Misoprostol (E)
- Prednisone (F)
- Prostacyclin (G)
- Zafirlukast (H)
- Zileuton (I)

9. أي من التالي هو مركب بطيء التحرر التاقية (SRS-A)؟

- Alprostadil (A)
- Aspirin (B)
- Ibuprofen (C)
- LTC₄ (D)
- Misoprostol (E)
- Prednisone (F)
- Prostacyclin (G)

Zafirlukast (H)

Zileuton (I)

10. أي من التالي ينقص فعالية الفوسفاليناز 5A₂؟

Alprostadil (A)

Aspirin (B)

Ibuprofen (C)

LTC₄ (D)

Misoprostol (E)

Prednisone (F)

Prostacyclin (G)

Zafirlukast (H)

Zileuton (I)

11. يشتكي مريض عمره 17 عاماً من ضيق شديد عندما يتناول الأسبرين من أجل الصداع. في بعض

حالات التحسس للأسبرين، ازدياد مستويات أي من المواد التالية يعتبر مسؤولاً عن ذلك؟

Alprostadil (A)

Aspirin (B)

Ibuprofen (C)

LTC₄ (D)

Misoprostol (E)

Prednisone (F)

Prostacyclin (G)

Zafirlukast (H)

Zileuton (I)

12. أي من الآتي يستعمل لتسريع إغلاق القناة الشريانية عند الوليد؟

Alprostadil (A)

Aspirin (B)

Ibuprofen (C)

LTC₄ (D)

Misoprostol (E)

Prednisone (F)

Prostacyclin (G)

Zafirlukast (H)

Zileuton (I)

13. أي من الآتي هو حاصر لمستقبل الليكوتروين؟

Alprostadil (A)

Aspirin (B)

Ibuprofen (C)

LTC₄ (D)

Misoprostol (E)

Prednisone (F)

Prostacyclin (G)

Zafirlukast (H)

Zileuton (I)

تم جميعاً (العبارة 14-15): يقع السائلين المتصلين في هذا القسم بمثابة من الاختصارات ذات الأحرف. اختر حرفاً

واحداً فقط عبارة مرقمة بحيث تكون أكثر تلائماً معها. يمكن اختيار الواحد يمكن أن يكون لأكثر من

احتمال واحد أو أن لا يتم اختياره.

Alprostadil (A)

Aspirin (B)

Ibuprofen (C)

LTC₄ (D)

Misoprostol (E)

Prednisone (F)

Prostacyclin (G)

Zafirlukast (H)

Zileuton (I)

14. يستعمل في معالجة العنائة؟

15. مثبط لمثيل الليبوكسينجيناز

1. لا تسبب حاصرات بيتا (مثل timolol)، المسترويدات القشرية السكرية، و zileuton إسهالاً وإن LTB₄ هو عامل جذب كيميائي. الجواب (C).
2. إن الهيدروكورتيزون والسترويدات القشرية الأخرى تثبط الفوسفوليپاز. الأيبوبروفين والاندومييتاسين يثبطان السيكلوكسجيناز بشكل عكوس، بينما يثبط الـ zileuton الليبواكسجيناز. الجواب (A)، الأسبرين.
3. إن البروستاسيكلين PGI₂ هو موسع وعائي قوي. الجواب (D).
4. إن السيروتونين، في بعض الأنواع، والهستامين قد يسببان تقيبه رحمي، ولكنهما لا يشتقان من الغشاء الدسم. البروستاسيكلين يرخي عضلة الرحم، الجدول (18-2). الجواب (D).
5. الفوسفوليپاز A₂ هو أنزيم مسؤول عن تحول الفوسفوليپيد إلى حمض الأراشيدونيك. بينما السيكلوكسجيناز يحول حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندينات. COX-2 هو أنزيم يعتقد أنه مسؤول عن القضاغلات الالتهابية في الخلايا. الجواب (B).
6. لا يوجد أي عنصر من عناصر الاكتفاء الذاتي الموسعة للأوعية ذات مدة تأثير طويلة وجاهزية حيوية كافية ليكون مفيداً في ارتفاع الضغط الشرياني. الجواب (B).
7. إن PGF₂ ومثابهاته ينقص ضغط داخل العين. الجواب (C).
8. إن NSAIDs عدا الأسبرين هي مثبطات عكوسة للسيكلوكسجيناز. الجواب (C).
9. إن الليكوتريين C و D هما مركبان هامين لا SRS-A. الجواب (D).
10. تثبط الستيرويدات القشرية السكرية الفوسفوليپاز A₂، وهو الأنزيم المسؤولة عن تحرر حمض الأراشيدونيك من الغشاء الدسم. الجواب (F).
11. يعتقد أن الليكوتريينات تنتج بمقادير زائدة عندما يتم حصر سبيل الميكلوكسجيناز، عند المرضى المتحسسين على الأسبرين، ربما يؤهب ذلك إلى تشنج القصبات. الجواب (D).
12. أظهر الأيبوبروفين أنه يسرع إغلاق القناة الشريانية. الجواب (C).
13. يعتبر الـ Zafirlukast حاصر لمستقبل LTD₄. الجواب (H).
14. يستعمل الـ Alprostadil حقناً في الجسم الكهفي، أو يمتص من الإحليل في معالجة العنانة. الجواب (A).
15. إن zileuton مثبط لسبيل الليبواكسجيناز. الجواب (I).

التريك أكسيد، المعطيات والمثبطات

19

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تسمية الأنزيم المسؤول عن تركيب التريك أكسيد في الأنسجة.
- تدوين التأثيرات الرئيسية المفيدة والسامة للتريك أكسيد داخلي المنشأ.
- تدوين دوائين يسببان تحرر للتريك أكسيد الداخلي.
- تدوين دوائين يتقوضان في الجسم بشكل عفوي أو بتوسط الأنزيمات فيؤديان لتحرر التريك أكسيد.

تعلم التعاريف التالية

| جدول 19-1: التعاريف. | |
|---|---|
| التعريف | المصطلح |
| هو مزيج من التنريك أكسيد وموسعات وعائية أخرى تتركب في البطانة الوعائية | العامل المرخي المشتق من البطانة EDRG |
| عبارة عن جزيئة تستطيع تحرير التنريك أكسيد مثل الأرجنين، والنيتروبروسايد، والنيتروغليسرين | معطيات التنريك أكسيد |
| معاثلات طبيعية للأزئيم المركب للتنريك أكسيد (NOS) وهم بشكل متتالي التنريك، المحرض والمثبط | eNOS, iNOS, cNOS |

المفاهيم

يعتبر التنريك أكسيد (NO) منتج طبيعي من استقلاب الأرجنين في العديد من الأنسجة ويعتقد أنه عامل موسع وعائي هام في الأنسجة المجاورة (paracrine) ويلعب أيضاً دوراً في الموت الخلوي وفي النقل العصبي. يتحرر التنريك أكسيد أيضاً من قبل العديد من الجزيئات الدوائية الهامة (انظر أدناه).

A. التنريك أكسيد الداخلي: يتم تركيب التنريك أكسيد بتوسط مجموعة أنزيمات تدعى nitric oxide (NOS) synthase. تعمل هذه الأنزيمات داخل خلية بدخول الكالسيوم أو بالسيتوكينات، الأرجنين وهو الركيزة الأولية يتحول بتوسط NOS إلى Citrulline وتنريك أكسيد. هناك ثلاثة أشكال من NOS، المائل I (eNOS, iNOS أو mNOS، شكل تركيبى وجد في الخلايا العصبية والظهارية)، المائل II (iNOS) أو mNOS، شكل محرض موجود في الخلايا البائية والخلايا العصبية المسماة، والمائل III (eNOS)، شكل تركيبى موجود في الخلايا الظهارية). يمكن أن يثبط الـ NOS بمشابهات الأرجنين مثل (L-NMMA) (N^G-monomethyl-L-arginine). في بعض الظروف (مثل نقص التروية) ربما يتشكل التنريك أكسيد من شاردة النتريت الداخلية. لا يخترن التنريك أكسيد داخل الخلايا لأن عبارة عن غاز في درجة حرارة الجسم، وهو ينتشر بسرعة من مكان تركيبه إلى الأنسجة المحيطة. إن الأدوية التي تحرر التنريك أكسيد الداخلي تعمل من خلال تثبيته تركيب NOS. تشمل هذه الأدوية الأسيتيل كولين، والمثبطات الموسكاريينية الأخرى والهستامين.

B. معطيات التنريك أكسيد خارجي المنشأ: يتحرر التنريك أكسيد من قبل العديد من الأدوية الهامة والتي تشمل nitroprusside (الفصل 11)، nitrites (الفصل 12) والـ nitrites. يحدث التمدد من النيتروبروسايد بشكل عفوي في الدم بوجود الأكسجين، بينما يتحرر من الـ nitrites و nitrales داخل الخلايا بتوسط أنزيمي ويتطلب وجود مركبات الـ Thiol مثل السيستين Cysteine. قد يحدث التحمل تجاه nitrites و nitrales في حال تضيوب مركبات الـ Thiol.

مهارة حفظية: المستقبلات غير العصبية

(الفصل 6)

دون المستقبلات غير العصبية الموجودة في الأوعية الدموية وأوصف آلية تأثير مرسالها الثانوي، جواب المهارة الحفظية يظهر في نهاية هذا الفصل.

C. تأثيرات التنريك أكسيد:

1. العضلات المسماة: يعتبر التنريك أكسيد موسع وعائي قوي في جميع الأوعية الدموية، وهو يرخي العضلات المسماة في غالبية الأنسجة. وآلية هذا التأثير ناجمة عن تفعيل الفواثيل سيكلاز (GC) وتركيب cGMP، يسهل cGMP بدوره عملية نزح الفوسفور وتعطيل السلاسل الخفيفة من الميوزين (MLC)، مما ينتج عنه ارتخاء الخلايا العضلية المسماة. يلعب التنريك أكسيد دوراً فيزيولوجياً هاماً في وظيفة النسيج الناعضة، حيث يكون ارتخاء العضلات المسماة مطلباً لإحداث جريان الدم ومن ثم الفوظ (الانقباض).

2. الالتصاق الخلوي: ينقص النتريك أكسيد التصاق الصفائح وينقص أيضاً التصاق العدلات وفي البطانة الوعائية، ربما ينجم التأثير الأخير عن نقص التصاق الجزيئات.
3. الالتهاب: يسهل النتريك أكسيد حدوث الالتهاب بشكل مباشرة ومن خلال تثبيته تركيب البروستاغلاندين بتوسط السيكلوأكسجيناز II.

D. التطبيقات السريرية لمعطيات ومثبطات النتريك أكسيد: هنالك العديد من مثبطات تركيب النتريك أكسيد تعتبر محدث اهتمام كبير للبحث العلمي، ولكن لا تستخدم في الاستعمالات السريرية بالوقت الراهن. يمكن أن يثبط النتريك أكسيد بالهيم (Heme)، ولكن ذلك يطبق فقط في الأبحاث ما قبل سريرية. على العكس من ذلك، فإن الأدوية التي تحرر النتريك أكسيد ومعطيات النتريك أكسيد كانت قيد الاستعمال لفترة طويلة من الزمن قبل اكتشاف النتريك أكسيد ولا تزال هامة جداً في الطب السريري. وقد تم مناقشة التطبيقات القلبية الوعائية لـ nitroprusside (فصل 11). والـ nitrates والـ nitrites (ضمحل 12). إن معالجة ما قبل الإرجاج القفاسي وقرط التوتر الرئوي ومتلازمة الكرب التنفسي الحاد كل ذلك هو قيد الأبحاث السريرية. والنتائج المبكرة من الدراسات المرضية الرئوية موعدة، وقد أثبت استعمال مستحضر واحد من غاز النتريك أكسيد (INomax) عند الولدان المصابين بقصور تنفس بنقص الأكسجة. تقترح الدراسات ما قبل سريرية بأن الأدوية المعطية للنتريك أكسيد أو مستحضرات الحمية الحاوية على الأرجينين ربما تساعد على إبطاء التصلب العصيدي، خاصة في تطعيم الأعضاء. عل العكس من ذلك، فإن الرفض الحاد للطعوم ربما يتدخل فيه التنظيم الأعلى لأنزيمات NOS وبالتالي تثبط هذه الأنزيمات وربما يظل من مدة بقاء هذه الطعوم حية.

أسئلة

توجيهات: تتبع كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم بإجابات أو متممات للعبارات. اختر واحدة فقط من الإجابات ذات الأحرف أو العبارات المتممة حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. يمكن أن يتحرر النتريك أكسيد في الحياة من كل الجزيئات التالية عدا:

- (A) Amyl nitrite
- (B) Arginine
- (C) Histamine
- (D) Isosorbide dinitrate
- (E) Nitroprusside

2. الجزيئة التي تثبه NOS (nitric oxide synthase)، خاصة المعائل eNOS هي:

- (A) Acetylcholine
- (B) Citrulline
- (C) Isoproterenol
- (D) Nitroglycerin
- (E) Nitroprusside

3. المعائل المحرض لـ NOS (NOS)، معائل (II) يتواجد بشكل رئيس في:

- (A) Cartilage
- (B) Eosinophils
- (C) Macrophages
- (D) Platelets
- (E) Vascular endothelial cells

4. إن الركيزة الأساسية الداخلية لـ NOS هي:

- (A) Acetylcholine
- (B) Angiotensinogen
- (C) Arginine
- (D) Citrulline
- (E) Heme

5. أي من الآتي هو من التأثير المميز للنتريك أكسيد؟

- (A) اضطراب النظم القلبي
- (B) تقبض العضيات
- (C) إمساك
- (D) تثبيط رفض الأعضاء الحاد
- (E) توسع وعائي رئوي

6. أي من الحالات التالية قد أثبت استعماله بإعطاء النترك أكسيد كغاز:

- (A) الربو
- (B) عسرات الطمث
- (C) قصور التنفس بنقص الأكسجة عند الوليد
- (D) بقاء القناة الشريانية
- (E) الرفض التالي لزرع الكلية

الاجوبة:

- 3. يحتوي النتروبروسايد والنترات العضوية (أميل نترت مثلاً) والنترت (مثل الايزوسوربيد دي نترت) على مجموعات النترك أكسيد التي يمكن أن تحرر النترك أكسيد. إن الأرجنين هو مصدر طبيعي للنترك أكسيد الداخلي المنشأ. ينبه الهستامين إنتاج النترك أكسيد اعتباراً من الأرجنين. الجواب (C).
- 2. إن الأسيتيل كولين هو الجزيئة الوحيدة في هذه القائمة الذي ينبه إنتاج النترك أكسيد الداخلي المنشأ بتوسط NOS، الجواب (A).
- 3. يترافق الشكل المعرض من NOS مع الالتهاب ويتواجد هذا الأنزيم في الخلايا البالعة. الجواب (C).
- 4. الأرجنين هو ركيزة، والسيترلين (مع النترك أكسيد) هو منتج NOS، الجواب (C).
- 5. لا يسبب النترك أكسيد اضطراب نظم قلبي أو إمساك ولكن يسبب توسع قضيبي وربما يسرع رفض الطعوم. توسع الأوعية الرئوية، الجواب (E).
- 6. لقد أثبت استعمال غاز النترك أكسيد استشفافاً فقط عند الوليد المصاب بقصور تنفسي بنقص الأكسجة. الجواب (C).

المهارة الحفظية: المستقبلات غير العصبية (انظر الفصل 6)

تمتلك الخلايا البطانية المبطننة للأوعية الدموية مستقبلات موسكاريونية غير عصبية. تستخدم هذه المستقبلات M_3 تستخدم البروتين المرتبط بالـ G_q لتفعيل الفوسفوليپاز C، الذي يحفز بدوره IP_3 و DAG من الليبيدات النشائية، وهناك مستقبلات أخرى غير عصبية (أو ذات تعصيب قليل) في الأوعية الدموية تشمل α و β . تستخدم مستقبلات α البروتين G_i لتثبيط الأدينيل سيكلاز منقصه بذلك $cAMP$ الذي يسبب بالتالي تضيق الأوعية الدموية. (لذلك فإن تأثير مقلدات α الخافضة للضغط الشرياني ناجم عن تأثيرها على الجملة العصبية المركزية وليس على الأوعية الدموية). على العكس من ذلك، تشمل مستقبلات β الأدينيل سيكلاز عن طريق G_s وتزيد جواب من $cAMP$ فتسبب الارتخاء.

الموسعات القصبية والأدوية الأخرى المستعملة في الربو القصبي

20

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الاستراتيجيات العلاجية الدوائية للربو القصبي.
- تدوين الأصناف الدوائية الرئيسية المستعملة في الربو القصبي.
- وصف آليات تأثير هذه المجموعات الدوائية.
- تدوين التأثيرات غير المرغوبة لأدوية الربو الرئيسية.

تصل التعاريف التالية

الجدول 1-20: تعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|---------------------------|--|
| فرط التفاعل القصبي | ازدياد التقيض القصبي استجابة للمستندعات والمثيرات، ناجم عن الالتهاب القصبي |
| المرض الناجم عن توسع IgE | مرض ناجم عن ازدياد أوسوء نتيجة الاستجابة المناعية بتوسط أضداد IgE. مثل الربو |
| نزح تحبيب الخلايا البدنية | لفظ المحببات من الخلايا البدنية مع تحرر ومناطق النهاية وتقيض قصبي |
| الفسفوديستراز (PDE) | أنزيم يقوض cAMP (الفعال) إلى AMP (غير الفعال) |
| إسراع التنفيع | فقدان سريع للاستجابة تجاه المنبهات، مثل الأدوية |

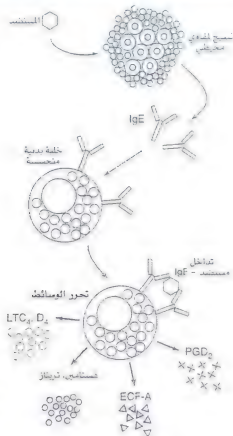
المفاهيم

A. الفيزيولوجيا المرضية للربو القصبي: الربو القصبي عبارة عن مرضى يمتاز بالتهاب بالطرق الهوائية وحوادث عكوسة من التقيض القصبي. وإن السبب المباشر لتقيض العضلات الملساء القصبية هو تحرر العديد من الوسائط من الخلايا البدنية المحسنة ومن خلايا أخرى مسؤولة عن الاستجابات المناعية (الشكل 20-1). تشمل هذه الوسائط الليكوتروينات LTC₄ و LTD₄. تجذب LTB₄ الخلايا الانتهائية نحو الطرق الهوائية. أخيراً هنالك العديد من السيتوكينات وبعض الأنزيمات تتحرر مسببة التهاباً مزمناً. وهذا الالتهاب بدوره يؤدي لفرط تفاعل قصبي تجاه المواد المستنشقة والتي تضم المستندعات، الهستامين، مقلدات الموسكارين، والمخدرات مثل SO₂ والهواء البارد. هذه التفاعلات تتجم جزئياً عن توسط المنعكسات المبهمة.

B. مجموعة الأدوية المضادة للربو القصبي: تشمل الأدوية المفيدة في الربو القصبي موسعات القصبات (مرخيات الليف العضلي الأملس) والأدوية المضادات للالتهاب (الشكل 20-2)، معاكسات الليكوتروينات ربما تملك خصائص موسعة للقصبات ومضادة للالتهاب.

تشمل الموسعات القصبية مقلدات خاصة مقلدات B₂ الأسطفاثية، ومعاكسات الموسكارين. المثلث كزائتين وحاصرات مستقبلات الليكوتروينات.

من أهم الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في معالجة الربو القصبي هي الستيرويدات السكرية والأدوية مثل cromolyn و nedocromil حيث تثبط تحرر الوسائط من الخلايا البدنية ومن الخلايا التهابية الأخرى. ربما يمتلك مثبطات الليبوكسينجيناز zileuton تأثير مضاد للالتهاب في الربو القصبي.



الشكل 20-1: الآلية الإمراضية المناعية للربو القصبي. يسبب التعرض للمستند تركيب IgE الذي يرتبط مع الخلايا البدنية المحسنة ويحسبها ويرتبط الـ IgE مع خلايا التهابية أخرى، يتم تحدي تحسس هذه الخلايا بالمستند، فيتحرر العديد من الوسائط التي يمكن اعتبارها من العلامات المبكرة في الاستجابة للتهيج القصبي.

مقلدات مستقبلات بيتا:

A. الأنواع الرئيسية وحرائكها الفارماكولوجية: إن من أهم مقلدات الودي المستعملة في معاكسة التشنج القصبي الربوي هي مقلدات بيتا 2 (β_2) الاصطناعية، على الرغم من أن isoproterenol والايبي نفرين يستعملان أحياناً (انظر فصل 9). من هذه العوامل الرئيسية **metaproterenol** و **albuterol**، **terbutaline**، **salmeterol** مقلد بيتا 2 (β_2) اصطناعي مديد التأثير متوفر في الـ USA، للاستعمال في الـ USA **Formoterol** هو دواء مشابه للأخير مديد التأثير متوفر خارج الـ USA.



الشكل 20-2: مجموعات دوائية تم مناقشتها في هذا الفصل معاكسات الليكوترونيات تظهر في تصنيف منفصل لأنه لم يشتمل نمنان تأثيراتها المفيدة ناجم عن توسع القصبات أو عن تأثيرها كمضاد للالتهاب.

المثيل أكرانتينات

A. الأنواع الرئيسية وحركتها الفارماكولوجية: تعتبر المثيل أكرانتينات مشتقة من البيورين، توجد ثلاثة أنواع من المثيل أكرانتين في النباتات وهي تعطي التأثيرات المنبهة لثلاثة أنواع من المشروبات: الكافيين (في القهوة)، الثيوفيللين (الشاي) والتوبورومين (في الكوكا). **Theophylline** هو المفصل الوحيد في هذه المجموعة المهم في معالجة الربو القصبي. هذا الدواء والعديد من مشابهاته فعالة عن طريق الفم ومتوفر في العديد من الأملاح والأسس. يتوفر الثيوفيللين بأشكال سريعة التحرر ويصطفي التحلل، وهو يشرح بتوسط الاستقلاب الأنتزمي للمستوكوروم P540 في الكبد. تختلف تصنيته مع العمر (هو ذو تصفية عالية عند الشباب المراهقين)، المدخنين (تصفية عالية عند المدخنين) وكذلك تختلف تصنيته في حال تزامن إعطاء مع أدوية أخرى تثبط أو تحرض الأنتزيمات الكبدية.

B. آلية التأثير: تثبط المثيل أكرانتين الفوسفوديستراز (PDE)، وهو الأنتزم المسؤول عن تقويض **Camp**. يتطلب هذا التأثير المضاد للفوسفوديستراز تراكيز عالية من الدواء. كذلك يعطى المثيل أكرانتين مستقيبات الأدينوزين في الجملة العصبية المركزية (CNS) وفي أماكن أخرى، ولكن العلاقة ما بين تأثير الموسع للقصبات وهذا التأثير لم يوضح بعد، وربما تأثيرها الموسع يعود لآلية ثالثة لم تعرف بعد.

C. التأثيرات: يعتبر تأثيرها كوسع للقصبات من أهم التأثيرات العلاجية في الربو القصبي. وقد ازدادت قوة تقلص الحجاب الحاجز عند بعض المرضى. من التأثيرات الأخرى تشمل تقيح الجملة العصبية المركزية، تقيح قلبي، توسع وعائي، ازدياد خفيف في الضغط الشرياني (ربما ينجم ذلك عن تحلل النوربيبي نقرين من الأعصاب الأدرنرجية). وزيادة حركية الأنبوب الهضمي.

D. الاستعمال السريري: إن الاستعمال السريري للمثيل أكرانتين مع الربو القصبي، يعتبر **theophylline** من أهم مركبات المثل أكرانتين في الاستعمال السريري. وهناك مشتق آخر من المثيل أكرانتين **pentoxyphylline** يروج له لتخفيف العرج المقطع وهذا التأثير يقال أنه ناجم عن إنقاصه لزوجة الدم. بالطبع فإن الاستعمال غير الطبي للمثيل أكرانتين الموجود في القهوة والشاي والكوكا هو أكثر بكثير من تأثيراته الكلية المستهلكة، من استعمالاته الطبية كدواء.

E. السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث اضطراب قضيبي، وجفاف، آرق، قد تسبب الجرعة الزائدة منه غثيان وإقياء شديدين، عيوب ضغط اضطراب نظم قلبي، واختلاجات، إن الجرعات الكبيرة جداً (مثلاً معالوات الانتعاش) غالباً مميتة بسبب اضطراب النظم القلبي والاختلاجات، فإن إعطاء حاصرات بيتا هي الترياق النوعي المفيد لمعالجة السمية القلبية الوعائية للثيوفيللين.

مضادات الموسكارين

A. الأنواع الرئيسية والخصائص الفارماكولوجية: تشمل الأنتروبيين وقلويدات البيلادونا الأخرى لعدة سنوات في معالجة الربو القصبي وكانت النتائج محدودة، **ipratropium** هو مضاد موسكاريني رياضي تم تصميمه بشكل اراداني بنجاح أفضل. يتصرف هذا الدواء إلى الطرق الهوائية بواسطة مرذات مضغوطة، وعندما يتم امتصاصه فإنه يستقلب بسرعة وهو ذو تأثيرات جهازية قليلة.

B. آلية التأثير: عندما يعطى بشكل اراداني فإنه يعطى التأثيرات الهوائية، بسبب تقيح تشانق تشانق في الطرق الهوائية ويقي بشكل سعال عن التقيح القصبي، الناجم من التقيح السعال، إن إعطاء الجهاز (غير مثبت للاستعمال) لا يمكن تمييزه عن باقي حاصرات الموسكارين قصيرة التأثير.

C. التأثيرات: يماكس الـ **ipratropium** التقيح القصبي عند بعض مرضى الربو القصبي (خصوصاً الأطفال) والعديد من المرضى المصابين بالمرض الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)، ولا يؤثر على النوع التهابي من الربو القصبي.

D. الاستعمال السريري: الربو. تقيد حاصرات الموسكارين عند ثلث إلى ثلثين المرضى الربويين، بينما مقلدات B: مفيدة عند جميع المرضى. ولكن المرض الرئوي الانسدادي (الذي غالباً ما يرافق مع حدوث تقيح قصبي حاد) تعتبر فيه مضادات الموسكارين أكثر فائدة وأقل سمية من مقلدات بيتا.

E. السمية: بسبب أن ipratropium يدخل مباشرة للطرق الهوائية وأن قليلاً منه الذي يمتص، فإن تأثيراته الجهازية تكون قليلة، عند إعطائه بجرعات كبيرة قد تحدث تأثيرات سمية قليلة شبيهة بالأتروبيين (فصل 8). على العكس من مقدرات B₂، فإن الـ ipratropium لا تسبب رجفان أو اضطراب نظم قلبي.

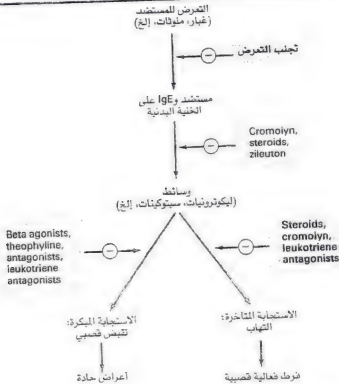
Cromolyn & Nedocromil

A. الأنواع الرئيسية والحرائك الفارماكولوجية: إن cromolyn (صوديوم كرومو غليكات) والـ nedocromil عبارة عن مواد كيميائية، غير منحلة حتى ولو أعطيت بجرعات كبيرة فمويّاً أو أَرْدَاذاً لذلك فإن مستويات الجهازية الدموية قليلة. وهي تعطى أَرْدَاذاً في الربو القصبي. إن cromolyn هو المركب الأقدم وهو الدواء الرئيس في هذه المجموعة.

B. آلية التأثير: آلية هذه الأدوية غير مفهومة بشكل جيد، لكن يبدو أنها تنقص من تحرر الوسائط (مثل اليكوتروبيات والهستامين) من الخلايا البدنية. لا تمتلك هذه الأدوية تأثيراً موسعاً للقصبات ولكنها تمكن أن تقي من التقيض القصبي الناجم عن توسط المستضدات عن المرضى المتحسسين. يستطيع كلاً من cromolyn و nedocromil الوقاية من الاستجابات التحسسية المبكرة والمتأخرة الشكل (20-4).

C. التأثيرات: لا تمتص من الطرق الهوائية وإن cromolyn و nedocromil يمتلكان تأثيرات موضعية. عند إعطائهما فمويّاً فإن cromolyn يبدى بعض الفعالية في الوقاية من التحسس الغذائي. تأثيرات مشابهة قد ذكرت حول التطبيق الموضعي على ملتحمة العين والطريق الأنفي البلعومي.

D. الاستعمال السريري: الربو القصبي (خاصة عند الأطفال) هو الاستجابات الأوسع والأهم لـ cromolyn و nedocromil. المستحضرات الأنفية، والقطرات العينية متوفرة أيضاً للاستعمال في حمى العلف، والمستحضرات عن طريق الفم تستعمل في حال التحسس الغذائي.



الشكل 20-4: ملخص الطرق الاستراتيجية في معالجة الربو القصبي.

E. السمية: قد تسبب هذه الأدوية سعال وتخريش الطرق الهوائية عند إعطاؤها ارذاذاً، من النادر أن تحدث تحسس دوائي مبكر.

الستروئيدات القشرية السكرية

A. الأنواع الرئيسية والحركات الفارماكولوجية: تعيد جميع الستيروئيدات القشرية السكرية بشكل فعال في الربو القصبي الشديد (انظر الفصل 39). ولكن بسبب سميتها فإن إعطاءها جهازياً (شفوياً أو وريدياً) يستعمل فقط إذا لم تنجح الوسائل العلاجية الأخرى. على العكس من ذلك فإن الإعطاء الإردادي للستيروئيدات القشرية السكرية الفعالة سطحياً (surface-active) مثل (budesonide, beclomethasone, monetasone, fluticasone, feunisolid, Dexamethasone) هو نوع آمن نسبياً، يعتبر انشاق الستيروئيدات القشرية السكرية شائع كخط علاجي أول عند الأفراد المصابين بالربو المتوسط إلى الشديد.

B. آلية التأثير: تنقص الستيروئيدات القشرية السكرية من تركيب حمض الأراشيدونيك من خلال تثبيط الفوسفوليباز A₂ وتثبط COX-2 وهو الشكل المحرض من السيكلوكسجيناز (انظر الفصل 18-1). وقد أفترح أيضاً بأن الستيروئيدات القشرية السكرية تزيد الاستجابة تجاه مستقبلات بيتا الأدرنجية في الطرق الهوائية.

C. الاستعمال السريري: يعتبر استعمال الستيروئيدات القشرية السكرية استنشاقاً (حتى عند الأطفال) مناسباً في أغلب الحالات من الربو القصبي المعتدل الشدة الذي لم يعد استجابة كاملة على مقدرات بيتا الأدرانية، ويعتقد أن الاستعمال المبكر للستيروئيدات ربما يقي من التغيرات الالتهابية الشديدة المقدمة. في حالات الربو الحيد، وهذا أدى إلى تحول المعتقدات الباكرة التي تقول باستخدام الستيروئيدات فقط في الربو المعتد الشديد. في مثل هذه الحالات من الربو الشديد، يدخل المرضى إلى المشفى وتستقر حالتهم بإعطاء الينرونيزون جهازياً ثم يعولون إلى الاستشاق أو اليوم البديل من المعالجة الفموية قبل الخروج من المشفى (انظر الفصل 39 للاستعمالات الأخرى). في الحالة الربوية، تعتبر الستيروئيدات حقناً منقذة للحياة وهي تعمل ظاهرياً بشكل سريع أكثر من حالات الربو العادي، آلية تأثيرها في هذه الحالة غير مفهومة تماماً.

E. السمية: قد يسبب الارذاذ الموضعي أحياناً تثبيط كظري خفيف جداً، ولكن ذلك قليل الأهمية. والأكثر شيوعاً هو التغيرات التي تطرأ على الفلورا الفموية البلعومية والتي ينجم عنها داء المبيضات، في حال الحاجة للمعالجة عن طريق الفم، فإنه يمكن الأضلال من التثبيط، كالتطهير ببيتاج المعالجة باليوم البديل مثال؛ بإعطاء الدواء بجرعة أعلى قليلاً كل بضعة أيام أفضل من إعطاء جرعات قليلة كل يوم. وصفت التأثيرات السمية الجهازية الرئيسية للستيروئيدات القشرية السكرية في الفصل 39 والتي من المحتمل أن تحدث في حال المعالجة الجهازية لأكثر من أسبوعين، كما في حالة الربو القصبي المعتد والحاد. وإن الاستعمال الوريثي للستيروئيدات الاستنشاقية يسبب تأخر نمو قليل عند الأطفال، ولكن هؤلاء الأطفال يصل بشكل فعلي يصلون لطول القامة الكلي المتوقع لهم.

محاكسات الليكوتروينات

إن معرفة أهمية الليكوتروينات في الفيزيولوجية المرضية للربو القصبي أدت إلى إدخال أدوية تتدخل في تركيب وتأثير هذه المشتقات من حمض الأراشيدونيك (انظر أيضاً الفصل 18). على الرغم من أن قيمة هذه الأدوية قد أثبت ولكنها لا تزال غير مؤثرة في الربو الشديد كما هو حال تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية.

A. Zileuton: هو دواء فعال عن طريق الفم، يثبط اصطفاً 5- ليبوكسجيناز وهو الأنزيم المسؤول عن تحول حمض الأراشيدونيك إلى الليكوتروينات. والدواء فعال في الوقاية من تشنج القصبات الجهدى المنشأ والمثار بالمستضدات. وفعال أيضاً ضد التحسس للأسبرين، وإن التحسس للأسبرين ينجم عن تثبيط قسبي تنالي لتداول الأسبرين عند الأشخاص الذين تحول لديهم إنتاج مناسير الاكتفاء الذاتي كليب صمو الليكوتروينات عند حصر سبيل السيكلوكسجيناز (فصل 18). تشمل سمية Zileuton أحياناً ارتفاع في الخمائر الكبدية.

B. حاصرات مستقبلات الليكوتروين: Zafirlukast و montelukast هي معاكسات لمستقبل الليكوتروين LTD₄ وتحصر أيضاً مستقبل LTE₄. بشكل مشابه لـ Zileuton فإن هذه الأدوية فعالة عند إعطائها عن طريق الفم وقد أظهرت بأنها تفيد في الوقاية من هجمات التشنج القصبي المثار بالجهد، بالمستند، والاسبيرين، ولا يوصى بها في حالات الربو النوبي الحاد. سميتها قليلة عموماً، ولكن بعض التقارير تحدثت عن متلازمة churg-strauss، وظهور التهاب وعائي ورمي حبيبي تحمسي.

قائمة الأدوية

إن الأدوية التالية هي عناصر عامة قد تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تلم الأدوية الرئيسة بالتفصيل، ويجب معرفة وتمييز المتغيرات الرئيسة عن بعضها البعض وعن الأدوية الرئيسة، وبعض العوامل الهامة الأخرى يجب تمييزها إلى أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيس | المتغيرات الرئيسة | عوامل أخرى هامة |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---|
| مقلدات بيتا | Terbutaline | Salmeterol | Metaproterenol - albuterol fenoterol |
| المثبأ كازانتينات | Theophylline | Aminophylline (مؤملع الثيوفيلين) | Caffeine |
| معاكسات الموسكارين | Ipratropium | | |
| مثبطات التحرر | Chromolyn | | Nedocromil |
| الستيرويدات القشرية السكرية | Beclomethasone | Prednisone | Prednisolone |
| معاكسات الليكوتروينيات | Zileuton Zafirlukast | | Montelukast |

الأسئلة

التوجيهات: تتبع كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم بإجابات أو متمامات للعبارة. اختر واحداً فقط من الأجوبة ذات الأحرف أو العبارات المرفقة حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. إن الثيوفيلين والنثرو غليسرين والايذوبريتول والهستامين تمتلك تأثير واحد شائع هو:
 - (A) تنبيه مباشر لقوة تقلص القلب
 - (B) تسرع قلب
 - (C) تزيد الإفراز الحمض المعدي
 - (D) هيوط ضغط انصابي
 - (E) صداع نابض
2. امرأة عمرها 23 عاماً تستعمل Terbutaline استنشاقاً من أجل الربو النوبي الحاد المتكرر واشتكت من أعراض يمكن أن يسببها الـ Terbutaline. أي من الآتي هو من تأثيرات الـ Terbutaline؟
 - (A) تأثير مدر
 - (B) تأثير إيجابي في قوة تقلص العضلة القلبية
 - (C) رجفان عضلي عيكلي
 - (D) ارتخاء العضلات الممساء
 - (E) تسرع قلبي

3. طفل عمره عشرة سنوات ولديه ربو شديد دخل المستشفى خمس مرات ما بين عمر 7-9 سنوات، يتناول أدوية خارج المستشفى وقد نقصت نواتر الهجمات الشديدة بشكل كبير أي من الآتي من المحتمل أن تسبب تأثيرات غير مرغوبة عند استعمالها اليومي لفترات طويلة في الربو الشديد؟

- (A) Albuterol أرذاذاً
- (B) Beclomethasone أرذاذاً
- (C) Cromolyn انشاقاً
- (D) prednisone فموي
- (E) Theophylline فموي وبالشكل المديد التأثير

4. يمتلك الـ Cromolyn التأثير الرئيس التالي:
 - (A) يحصر أكتية الكالسيوم في الخلايا المقاومة
 - (B) يحصر تحرر الوسائط من الخلايا البدنية
 - (C) يحصر القوسمورينامتراز في الخلايا البدنية والخلايا الأسنة
 - (D) يرخي ليف العضلي الأيس القصبي
 - (E) يثبث تحرر الكورتيزول من الكظر

العبارة 5-6: مريضة عمرها 16 سنة في غرفة الإسعاف أعطيت الأكسجين أنفياً، نغلم القلبي 135/دقيقة، نغلم التنفس 40/دقيقة، وحجم الزفير الأقصى (PEF) أقل من 50٪ من القيم المتوقعة. وزين وخراخر مسموعة دون استعمال السعال.

5. الأدوية التي يمكن أن توسع الشعبات خلال شجمة الربو الحاد تشمل كل ما يلي عدا:
 - (A) Epinephrine
 - (B) Terbutaline
 - (C) Nedocromil
 - (D) Theophylline
 - (E) Ipratropium

6. بعد معالجة الهجمة الحادة بشكل ناجح، حوت المريضة للعيادة الخارجية للمتابعة العلاجية لحالة الربو. الاستراتيجيات الناجحة المستعملة حالياً في معالجة الربو تشمل كل ما يلي عدا:

- (A) تنادي التعرض للمستند
- (B) حصر المستقبلات الهستامينية
- (C) حصر مستقبلات الليكوتريينات
- (D) تثبيط الفوسفوليبيز A₂
- (E) تثبيط تحرر الوسائط من الخلايا البدنية والكريات البيض

7. السيد عرين عمره 69 عاماً وهو مدخن مصاب بالمرض الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) ومرض قلبي مرافق مع تواتر نوب من تشنج القصبات، أي من الآتي هم موسع قصبي مفيد في COPD وأقل إحداثاً لاضطراب النظم القلبي؟

- (A) Aminophylline
- (B) Cromolyn
- (C) Epinephrine
- (D) Ipratropium
- (E) Metaproterenol
- (F) Metoprolol
- (G) Prednisone, Prednisolone
- (H) Salmeterol
- (I) Zafirlukast
- (J) Zileuton

8. أي من الآتي هو موسع قصبي فعال غير اصطناعي ولكنه غير فعال عند إعطاءه فموي؟

- (A) Aminophylline
- (B) Cromolyn
- (C) Epinephrine
- (D) Ipratropium
- (E) Metaproterenol
- (F) Metoprolol
- (G) Prednisone, Prednisolone
- (H) Salmeterol
- (I) Zafirlukast
- (J) Zileuton

9. أي من الآتي هو عامل وقائي يعمل على تثبيت الخلايا البدينة؟

- (A) Aminophylline
- (B) Cromolyn
- (C) Epinephrine
- (D) Ipratropium
- (E) Metaproterenol
- (F) Metoprolol
- (G) Prednisone, Prednisolone
- (H) Salmeterol

Zafirlukast (I)
Zileuton (J)

10. أي من الآتي هو موسع قصبي مباشر والذي غالباً ما يستعمل في الربو عن طريق الفم؟

Aminophylline (A)
Cromolyn (B)
Epinephrine (C)
Ipratropium (D)
Metaproterenol (E)
Metoprolol (F)
Prednisone, Prednisolone (G)
Salmeterol (H)
Zafirlukast (I)
Zileuton (J)

11. أي من الآتي هو منقذ للحياة في شكله الذي يعطى حقناً في الحالة الربوية الشديدة ويوثر، جزئياً على الأقل، بتثبيط الفوسفوليپاز A₂؟

Aminophylline (A)
Cromolyn (B)
Epinephrine (C)
Ipratropium (D)
Metaproterenol (E)
Metoprolol (F)
Prednisone, Prednisolone (G)
Salmeterol (H)
Zafirlukast (I)
Zileuton (J)

12. أي من الآتي يمثل تأثيرات سمية ناجمة عن زيادة الجرعة والتي تشمل الأرق، واضطراب نظم قلبي، واختلاجات؟

Aminophylline (A)
Cromolyn (B)
Epinephrine (C)
Ipratropium (D)
Metaproterenol (E)
Metoprolol (F)
Prednisone, Prednisolone (G)
Salmeterol (H)
Zafirlukast (I)
Zileuton (J)

13. أي من الآتي هو مقلد اصطناعي لـ B₂ مديد التأثير حيث يستعمل في الوقاية من الربو؟

Aminophylline (A)
Cromolyn (B)
Epinephrine (C)
Ipratropium (D)
Metaproterenol (E)
Metoprolol (F)
Prednisone, Prednisolone (G)
Salmeterol (H)
Zafirlukast (I)
Zileuton (J)

توجيهات (العبارات 14-15): سألان متصانبان في هذا القسم يتألفان من اختبارات ذات أحرف متباعدة بمبرتين مرقمتين. لكل عبارة مرقمة اختر واحد فقط من الاختبارات ذات الأحرف بحيث يكون أقرب ما يمكن إليها. كل حرف يمكن اختياره مرة أو اثنين أو أكثر أو يمكن عدم اختياره.

Aminophylline (A)
Cromolyn (B)
Epinephrine (C)
Ipratropium (D)

| |
|------------------------------|
| Metaproterenol (E) |
| Metoprolol (F) |
| Prednisone, Prednisolone (G) |
| Salmeterol (H) |
| Zafirlukast (I) |
| Zileuton (J) |

14. دواء يثبط مباشرة 5-ليبواكسيجيناز وينقص تركيب الليكوتروين.

15. مثبط لمستقبلات LTD4

توجيهات (العبارة 16-18): تتبع هذه القصة التاريخية المرضية بأمانة مناقشة أكتب إجاباتك باختصار (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر هذا الفصل.

امرأة من نساء الأعمال لديها قصة هجمات ربو قصبي خفيفة وأعراض تشنج قصبي بدأت عند وجودها في المطعم. إن تكرار المعالجة الذاتية بالمرّد لم يحسن الحالة وتطورت الأعراض حتى أصبحت مزمنة. أعطيت أسعافاً عند وصولها للإسعاف دواءً تحت الجلد مع أكسجين عن طريق الأنف خلال نقلها. قبلت في غرفة الإسعاف في المشفى في حالة كرب تنفسي شديد. كان نبضها 100/دقيقة، نظم التنفس 32/دقيقة، ضغط الدم 90/140 ملم زئبق. وكان لديها وزن حاد.

بعد تقييمها، أعطيت جرعة أخرى من الدواء تحت الجلد الذي قد أعطيت مبيتاً لها عند إسعافها. تناقصت الأعراض بعد 15 دقيقة بشكل ملحوظ، ولكنها لم تنزل لديها بعض الوزن القصبي. استعمل موسع قصبي انشافي أدى إلى زوال الوزن، وتمكن إيقاف الأكسجين، تم إخراجها من المشفى بعد 5 ساعات.

16. ما هي الأدوية المحتملة التي طبقت لمعالجة التنبض القصبي عند هذه الهجمة الربوية عند المرأة.

17. ما هي الأدوية الشائعة الاستعمال لمعالجة مرضى العيادات الخارجية المصابين بالربو الخفيف والمتوسط الشدة، وما هي آليات التأثير؟

18. ما هو الدواء الذي أعطي تحت الجلد من قبل فريق الإسعاف وفيما بعد في غرفة الإسعاف؟ أي العوامل مناسبة لإعطائها بالمرذات؟

الإجابات

1. لا يسبب التيوفيلين صداعاً، ولا يزيد النثروغليسرين من الإفراز المعدي الحمضي، ايزوبريتول لا يسبب بذلك أيضاً. قد يسبب الهستامين التأثيرات المدونة. الجواب (B).
2. إن التيرينوتالين هو مقلد اصطناعي لمستقبلات B₂، ولكن جرعته المتوسطة إلى العالية قد تحرض مستقبلات B₂ القلبية إضافة لتأثيرها على B₂ في العضلات المساء والعضلات الهيكلية. الجواب (A).
3. يجب استعمال الستيروئيدات القشرية فموية، يفضل طريقة اليوم البديل لأنه أقل تأثيراً على النمو الطبيعي عند الأطفال. الجواب (D).
4. الجواب هو (B)، تثبط تحرر الوسائط البدنية. آلية هذا التأثير غير معروفة.
5. إن كلاً من cromolyn و nedocromil غير قادرين على معاكسة التشنج القصبي، وأغلبهما وقائية. الجواب (C).
6. لا يبدو أن الهستامين يلعب دوراً هاماً في الربو القصبي، ومضادات الهستامين حتى بجرعات عالية تكون قليلة أو عديمة الفائدة. الجواب (B).
7. ipratropium هو موسع قصبي غالباً ما يفيد في COPD دون أن يسبب اضطراب نخلم قلبي. الجواب (D).
8. Epinephrine لا يزال من العوامل الفعالة والقوية التأثير المتوفرة لمعالجة الربو، ولكنه غير اصطناعي ويفضل عليه مقلدات B₂ الاصطناعية. الجواب (C).
9. cromolyn مفيد في الوقاية. يثبث الدواء الخلايا البدنية، فيقي مثلاً من تحرر الوسائط. الجواب (B).
10. Aminophylline، هو ملح الثيوفيلين، وهو موسع قصبي فعال عن طريق الفم. الجواب (A).

11. يعتبر إعطاء استروئيدات القشرية عن طريق الحقن الوردنيونون منقذة للحياة في الحالة الربوية، وربما تعمل على إنقاص إنتاج الليكوتريينات (انظر الفصل 18). الجواب (G).
 12. Aminophyllin هو ملح الثيوفيللين، يشبه أساس الثيوفيللين، قد تسبب زيادة جرعته إلى قسم شديد مميت بشدة. الجواب (A).
 13. Siameterol هو مثقل ودي شديد التأثير اصطناعي ل β_2 مرخص للاستعمال في الربو. الجواب (II).
 14. Zileuton هو منظم مستقبلات ل 5 - ليبوأكسجيناز. الجواب (J).
 15. Zafirlukast هو منظم لمستقبلات LTD₄. الجواب (I).
 16. الوسائط المحتملة الأكثر أهمية في إحداث تقيض القصبات الربو هي الليكوتريينات LTC و LTD. ومن المحتمل أن تائب الليكوتريينات الأخرى مثل LTD₂ والبروستاغلاندينات والبيبتيدات وبعض الأنزيمات والوسائط دوراً في ذلك.
 17. المستويات القصية الشائعة الاستعمال في مقلدات المستقبلات بيتا. عند بعض المرضى، الأدوية الحاصرة الميسكارين (مثل ipratropium) تمتلك تأثير موسعاً للقصبات. يبطئ كلاً من nedocromil و cromolyn نزاع تحجب الخلايا البدنية وتزيد بذلك في الوقاية عند بعض المرضى وهي غير مفيدة في الهجمات الحادة للربو. يحتفظ بالاستروئيدات القشرية الجهازية للمرضى المصابين بالربو الشديد والذي لا يستجيبوا مع العوامل الأخرى، استروئيدات الاستنشاقية (مثل beclomethasone) تعتبر الفلاح الوقائي القياسي عند كل مريض الربو المتوسط والشديد.
 18. إن العلاج اللطيف من قبل أطباء الإسعاف في غرفة الإسعاف هو الإبيي نقرين. هذا العامل ذو فائدة عظيمة وسريع مدة التأثير. ولكنه ليس مؤثراً أكثر من مقلدات β_2 - الاستنشاقية (terbutaline, albuterol, metaproterenol). تشمل الأدوية المستعملة في السرذات مقلدات β_2 ، إبيي نقرين وناندرا الأيزوبروتونول. بالإضافة أن الدواء الذي يعطى إذاً أقل فعالية من الدواء الذي يعطى بشكل حالات هوائية مضغوطة لأن الأخير يحتوي على جزيئات صغيرة من السائل الحاوي على الدواء وتصل إلى أبعاد نقطة في الحلق الهوائية.
- العالجة الربوية للربو الشديد المتضام تشمل الأكسجين وإعطاء متواتر لموسعات القصبات الاصطنائية ل β_2 والإعطاء المتواتر للاستروئيدات القشرية جهازياً. إن معالجة الحالة أكثر تعقيداً، ويتطلب التبيب ودعم تنفسي وتركيب وإعطاء المستروئيدات القشرية حقناً وموسعات قصية.

جواب الماهرة الحفظية: مقلدات الودي في الربو القصبي

(انظر الفصل 9)

إن التأثير المباشر لمقلدات الودي يكون عادة سريع بدء التأثير وقصر مدة التأثير (مثال: albuterol, epinephrine, ما عدا salmeterol). غالبية مقلدات الودي مباشرة التأثير هي ذات جاهزية ضئيلة. إن مقلدات الودي غير مباشرة عادة هي أطول تأثير وذات جاهزية حيوية أطول (مثال ephedrine). من السليبات الهامة لمقلدات الودي غير مباشرة في هذه المجموعة هو تأثيراتها على الجملة العصبية المركزية، فغالبيتها يدخل لل CNS ويسبب تيبه غير مرغوب، حتى في حالة الربو الهامة، فهناك نقص في المستقبلات الاصطنائية التي تؤثر عليها مقلدات الودي غير المباشرة. وذلك بسبب تحررها للأبيي نقرين والنورابيي نقرين من مخازنهما، مسببة ذلك لظهور جميع تأثيرات الكاتيكولامينات الناجمة عن توسط المستقبلات α و β الأدرنجية والتي تكون غير مرغوبة في الربو القصبي. على العكس من ذلك العوامل مباشرة التأثير يمكن أن تتكيف مع فعالية β_2 الاصطنائية. وكذلك فإن التطبيق الموضعي بإعطاء الحالات الهوائية يكون ملائماً وينقص بشكل كبير من السمية الجهازية الشائعة مع طريق الإعطاء الفموية أو الجهازية الأخرى.

الجزء V : الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

21

مدخل إلى علم أدوية الجملة العصبية المركزية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الأنواع الرئيسة للأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج والمرتبطة بالمستقبل في الأغشية الخلوية للنيورونات العصبية.
- تدوين معايير القبول لمادة كيميائية كناقل عصبي.
- وصف الآليات التي تقوم بها الأدوية بتعديل النقل عبر المشابك.
- تدوين النواقل العصبية المركزية المنبهة الرئيسة.
- تدوين النواقل العصبية المركزية المثبطة الرئيسة.
- تحديد أنواع المستقبلات الرئيسة لنواقل الجملة العصبية المركزية.

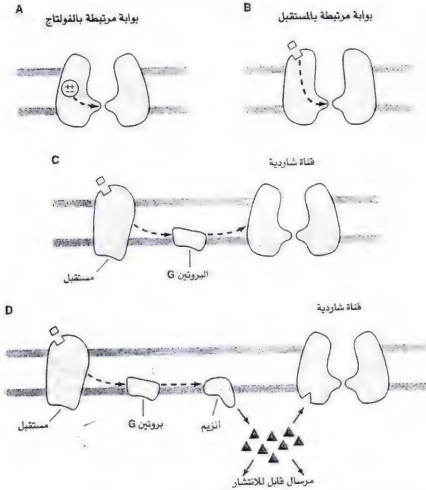
تعلم التعاريف التالية

الجدول 21-1: التعاريف

| المصطلح | التعريف |
|--|--|
| الأقنية الشاردية المعتمدة على الفولتاج | أقنية شاردية متوضعة عبر الغشاء الخلوي، تنظم من خلال التغيرات التي تطرأ على كمون الفعل |
| الأقنية الشاردية المرتبطة بالمستقبل | أقنية شاردية متوضعة عبر الغشاء الخلوي، تنظم من خلال التداخل بين النواقل العصبية ومستقبلاتها وتسمى مستقبلات ذات التأثير العضلي |
| المستقبلات المرتبطة بالبروتين G | مستقبلات مرتبطة بالبروتين G. تستجيب للنواقل العصبية إما بتأثير مباشر للبروتين G على الأقنية الشاردية أو بالتفعيل الأنزيمي للبروتين G مما يؤدي لتشكل مراسيل ثانوية قابلة للارتشاح |
| EPSP | كمون التثبيط ما بعد المشبك، تبدل كمون نزع الاستقطاب |
| IPSP | كمون التثبيط ما بعد المشبك، تبدل كمون فرط الاستقطاب |
| المقلدات المشبكية | قدرة الدواء الموصوف على تقليد أفعال الناقل المشبكي الطبيعي، مقياس تحديد الناقل العصبي المحتمل |
| الاجمل التسلسلية | سبل عصبية تشمل الإدراك الحسي والسيطرة الحركية، تعتمد أعصاباً دائرية موضعية، الفلوتامات هو الناقل المثبه الشائع، الغابا والغلوسين نواقل مثبطة |
| جمل الانتشار | سبل عصبية تشمل الوظائف الشاملة (النوم، اليقظة، الانتباه، الشهية، الوجدان إلخ). الخلية العصبية ذات تواضع مكاني وهو تغطي انتشاراً لمحورها العصبي، النورايبي يفرين والسيربوتين هما الناقلان الشائعين. لها تأثير منه أو مثبط اعتماداً على نوع المستقبل |

المفاهيم

- مواقع تأثير أدوية الجملة العصبية الذاتية: تؤثر معظم الأدوية على الجملة العصبية المركزية (CNS) من خلال إحداثها تبدلات في لحركة الشاردية عبر الأقنية الغشائية للخلايا العصبية.
- أنواع الأقنية الشاردية: هناك نوعين رئيسيين من الأقنية الشاردية الغشائية العصبية المرتبطة بالفولتاج والمرتبطة بالمستقبل (الشكل 21-1). تستجيب الأقنية المرتبطة بالفولتاج للتبدلات في كمون الغشاء وهي



الشكل 1-21: أنواع الأيونات الشاردية ومستقبلات النواقل العصبية في CNS. A. يظهر الأيونات الشاردية المعتمدة على الفولتاژ. B. يظهر الأيونات الشاردية المعتمدة على المستقبل. C. المستقبل المرتبط بالبروتين G الذي يمكن أن يتداخل مع الأيونات الشاردية. D. يظهر انستيمل المرتبط بالبروتين G الذي يفعل الأنزيم. وبالتالي يؤدي لتشكيل مرسل ثانوي يستطيع أن يتداخل مع الأيونات الشاردية.

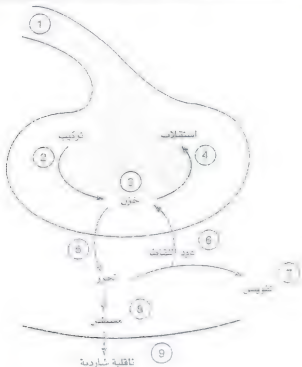
- مركزة في محاور الخلايا العصبية وتشمل أكتية الصوديوم المسؤولة عن توليد كمون الفعل. أجسام الخلية العصبية وتشعباتها تمتلك أيضاً أكتية شاردة معتمدة على الفولتاژ لكل من البوتاسيوم والكالسيوم. الأكتية الشاردة المعتمدة على المستقبل (وتدعى أيضاً المستقبلات ذات التأثير العضلي) تستجيب للنواقل العصبية الكيميائية حيث ترتبط بها تحت الوحدات للمستقبل في بنيتها الجزيئية الكبيرة. ترتبط النواقل العصبية أيضاً بمستقبلات البروتين G (Metabotropic receptors) حيث تستطيع أن تعدل من الأكتية الشاردة المعتمدة على الفولتاژ. تتواجد الأكتية الشاردة المرتبطة بالنواقل العصبية في أجسام الخلايا على طرفي المشبك ما قبل وما بعد المشبك.
- أنواع المستقبلات القناتية: في حال الأكتية الشاردة المرتبطة بالمستقبل، ينجم التعديل (أو التعطيل) من خلال التداخل ما بين الوسائط العصبية الكيميائية ومستقبلاتها (الشكل 1-21). ربما ينجم الارتباط عن (1) تأثير المستقبل مباشرة على بروتين القناة (B)، (2) أو ارتباط المستقبل مع القناة الشاردة بتوسط البروتين G (C)، أو (3) ارتباط المستقبل مع البروتين G الذي يعدل من شكل المرسلات الثانوية المنتشرة. تشمل cAMP، IP3، DAG. حيث تعدل بشكل ثانوي من الأكتية الشاردة (D).
 - دور الشوارد التي تنقل عبر الأكتية الشاردة: ينجم كمون التنبه ما بعد المشبك (EPSPs) عادة عن انفتاح أكتية الكالسيوم أو الصوديوم. في بعض المشابك، بعض كمونات نزع الاستقطاب تنشأ عن إغلاق أكتية البوتاسيوم.

ينجم كمون التثبيط ما بعد المشبك (IPSPs) عن فتح أقبية البوتاسيوم أو الكلور. مثال: يزيد تفعيل مستقبلات ما بعد المشبك المرتبطة بالبروتين G (Metabotropic receptors) من خروج البوتاسيوم خارج الخلية. يمكن أن يحدث التثبيط ما قبل المشبك من خلال نقص دخول الكالسيوم المحرض بتفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G.

B. مواقع آليات تأثير الأدوية: يظهر تأثير عدد قليل من العوامل الدوائية العصبية من خلال تداخلها المباشر مع المكونات الجزيئية للأقنية الشاردية في المحاور العصبية. أمثلة: بعض مضادات الاختلاج (مثل الـ Phenytoin, carbamazepine). المخدرات الموضعية وبعض أدوية التخدير العام. ولكن معظم أدوية الجملة العصبية المركزية الهامة تؤثر على مستوى المشابك. يشار إلى الآليات المحتملة في الشكل (21-2). وهكذا ربما تؤثر الأدوية على ما قبل المشبك مؤدية لتبديل في النواقل الكيميائية من حيث التركيب، الخزن، التحرير، عود الالتقاط والاستقلاب. بينما قد تستطيع أدوية أخرى تفعيل أو حصر مستقبلات ما قبل وما بعد المشبك لبعض النواقل النوعية أو تستطيع أن تتداخل مع أفعال المراسيل الثانوية. إن اصطفاائية تأثير الأدوية على CNS مبني بشكل كبير على حقيقة أن المجموعات المختلفة من الأعصاب تستخدم وسائط نقل عصبية مختلفة ومنفصلة في شبكات فرعية ذات وظائف عصبية مركزية مختلفة. إن بعض المواد السامة العصبية قد تؤدي وتقتل الخلايا العصبية. مثال: 1-methyl-4-phenyl-2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) هو ذو تأثير سمي للأعصاب في السيليل الدوبامينرجيك في جسم المخطط الأسود.

C. دور تنظيم الجملة العصبية المركزية: تحتوي الجملة العصبية المركزية نوعين من الجمل العصبية: التسلسلية والمنتشرة.

1. الجمل التسلسلية: تكون هذه الجملة محدودة بشكل واضح في توزيعها التشريحي وتحتوي عموماً على ألياف ناقلة سريعة نخاعية كبيرة. تسيطر هذه الجمل التسلسلية على الوظائف الرئيسة الحسية والحركية. إن الوسائط المنبهة الرئيسة في هذه الجمل هي glutamate و aspartate. تشمل هذه الحمل أيضاً على وسائط مثبطة داخل الأعصاب قليلة العدد. حيث تستخدم الغاما-أمينوبوتريك أسيد (GABA) والغلوسين كنواقل.



الشكل 21-2: مواقع تأثير الأدوية في CNS (1) كمون الفعل في الليف ما قبل المشبك، (2) تركيب الناقل، (3) خزن الناقل، (4) استقلاب الناقل داخل النهاية العصبية، (5) تحرر الناقل، (6) عود الالتقاط، (7) تقويض الناقل في الوسط خارج الخلوي، (8) ما بعد المشبك أو (9) تأثيرات ما بعد مشبكية التي تلي تفعيل المستقبل.

- إن الأدوية المؤثرة على الجمل التسلسلية غالباً تملك تأثيرات عميقة على كامل فعالية الجعلة العصبية المركزية.
2. **الجمل المنتشرة:** تتوزع هذه الجعلة بشكل واسع، وهي ذات خلايا مفردة غالباً وترسل نبوءات للعديد من المناطق المختلفة. محاورها دقيقة وتفرع بشكل متكرر لتشكل مشابك مع العديد من الخلايا. تملك المحاور العصبية على تضخمات (دوالي) متقطعة حيث تحتوي على الحويصلات الناقلة. غالباً ما تكون النواقل في الجمل المنتشرة أمينات (نورابيني نرين، دوبيامين، سيروتونين) أو ببتيدات التي غالباً ما تحدث أفعالاً على المستقبلات المرتبطة بالبروتين. G. الأدوية التي تؤثر على هذه الجمل سوف تملك تأثيرات ملحوظة على وظائف CNS مثل الانتباه، الشهية، والحالة العاطفية.
- D. **التوافق في المشابك المركزية:**

1. **مقياس حالة الناقل:** حتى تقبل المادة المرشحة الكيميائية لتصبح وسيطاً عصبياً يجب أن تتواجد بتركيز عالية في منطقة المشبك العصبي أكثر من أي منطقة أخرى (أي يجب أن تتوضع في مناطق معينة مناسبة)، ويجب أن تتحرر كاستجابة لمنبه كيميائي أو كهربائي بآلية معتمدة على الكالسيوم، ويجب أن تعطي استجابة ما بعد المشبك نفسها التي تشاهد نتيجة التنشيط الفيزيولوجي للمشبك (يجب أن تقلد المشبك). جدول 2-21 يبين المواد الكيميائية الأهم التي تم قبولها كوسائط كيميائية في الجعلة العصبية المركزية.
2. **الأسيتيل كولين:** تملك تقريباً 25٪ من الأعصاب الدماغية مستقبلات للأسيتيل كولين. تتواسط غالبية استجابات الجعلة العصبية المركزية عائلة كبيرة مرتبطة بالبروتين. G مستقبلات موسكارينية M₁ التي تؤدي للتنبيه البطيء، نتيجة تفعيلها، تشمل الآلية الشاردية للتنبيه البطيء نقصان نفاذية شوارد البوتاسيوم عبر الغشاء. إن المستقبلات النيكوتينية المتواجدة في الجعلة العصبية المركزية (وهي أقل عموماً من المستقبلات الموسكارينية)، الموجودة في خلايا Renshaw وتفضل بالفروع الجانبية للمحور الحركي في النخاع الشوكي هي أفضل مثال على ذلك. تشمل الأدوية التي تؤثر على فعالية الجهاز الكولينرجي في الدماغ منبهات الأسيتيل كولين استراز المستعملة في داء الزهايمر (مثل tacrine) والعوامل الحاصرة للموسكارين المستعملة في داء باركنسون.
3. **الدوبامين:** يمتلك الدوبامين تأثيرات مثبطة في المشابك العصبية التوعية بتفعيل مرتبط بالبروتين. G في أكتية البوتاسيوم. إن مستقبل D₂ هو المستقبل الدوبامين الرئيس في النوى القاعدية العصبية، ويتوزع بشكل واسع في مستوى ما فوق النخاع. تشمل السبل الدوبامينرجية: الجسم المخطط الأسود، المنطقة السببية المتوسعة وال tuberoinfundibular. بالإضافة إلى هذين المستقبلين المدونين في الجدول 2-21. فقد تم تحديد ثلاثة مستقبلات دوبامينية أخرى (D₃ و D₄ و D₅). تشمل الأدوية التي تؤثر على السبل الدوبامينرجية مضادات النفس (مثل الكلورومازين). منبهات الجعلة العصبية المركزية (الأمفيتامين) والأدوية المضادة لداء باركنسون (مثل ليفودوبا).
4. **النورابيني نرين:** تتوضع أجسام الخلية العصبية النور أدنرجية بشكل رئيسي في جذع الدماغ وفي السقفية الجانبية للجسر. تتفرع هذه الأعصاب بشكل واسع لتغطي غائية مناطق الجعلة العصبية المركزية بالنزعات النور أدنرجية الواردة. تتجم التأثيرات المنبهة عن تفعيل مستقبلات α_1 و β_1 . بينما تتجم التأثيرات المثبطة عن تفعيل مستقبلات α_2 و β_2 . إن منبهات الجعلة العصبية المركزية ومنبهات المونوأمينو أكسيداز ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة تؤثر على فعالية السبل النور أدنرجية.
5. **السيروتونين:** تشأ غالبية السبل السيروتونينية (5HT) من الأجسام الخلوية Raphe J أو المناطق الوسطى للجسر أو الجذع الدماغى العلوي. تعصب هذه السبل غالبية الجعلة العصبية المركزية. وقد تم تحديد العديد من مستقبلات السيروتونين (5HT). وبإستثناء 5HT₇، فإن جميع مستقبلات السيروتونين مرتبطة بالبروتين. يتشارك كلاً من مستقبلات 5HT_{1A} و 5HT_{1B} قناة البوتاسيوم نفسها. يؤثر السيروتونين كمثبط في العديد من أماكن الجعلة العصبية المركزية ولكنه قد يسبب التنبيه في بعض الأعصاب المعتمدة على مستقبلات التنشيط. يمكن أن يحدث كلا من أفعال التنبيه والتثبيط في العصب نفسه إذا تواجدت المستقبلات المناسبة. تؤثر غالبية العوامل التي تستعمل في معالجة اضطرابات الاكتئاب الكبرى على سبل السيروتونين (مثل: مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، المثبطات الاصطناعية لود التقاط السيروتونين). Reserpine الذي يمكن أن يسبب تثبيط شديد للمزاج، يعمل على نفاذ المخازن الوعائية لكل من السيروتونين والنورابيني نرين في أعصاب الجعلة العصبية المركزية.
6. **حمض الغلوتاميك:** تنبته غالبية الأعصاب الدماغية بعمض الغلوتاميك تشمل مستقبلات الغلوتامات NMDA (N. ميتيل. D. اسبرترات). الذي يتم حصره بال Phencyclidine (PCP) وال Ketamine. يبدو أن مستقبلات NMDA تلعب دوراً هاماً في تشكيل المشابك المرتبطة بالذاكرة والتعلم. إن التنشيط المفرط لمستقبلات NMDA التالي للأذية العصبية قد يكون مسؤول عن الموت الخلوي. إن تفعيل مستقبل Glutamate metabotropic ينجم عنه تفعيل البروتين G- للفرسوليباز أو تثبيط الأدينيل سيكلاز.

الجدول 21-2، فارماكولوجية النواقل العصبية في الجلمة العصبية المركزة.

| اسم الناقل | التوزيع التشريحي | أنواع المستقبلات | الآثار تأثير المستقبلات |
|---------------------|---|--|--|
| Acetylcholine | الأجسام الخلوية والمحاور العصبية القصيرة والطويلة | موسكارينية M ₁ تحصر بالـ Atropine والـ Pirenzepine موسكارينية M ₂ تحصر بالأتروپين نيكوتينية N | منبهة، K^+ ، IP_3 ، DAG ↑ مثبطة، تزيد ناقلية البوتاسيوم، $cAMP$ ↓ منبهة، تزيد ناقلية الهوابط، |
| Dopamine | الأجسام الخلوية والمحاور العصبية الطويلة والقصيرة والمتوسطة | D ₁ : تحصر بالفينوتيازين D ₂ : تحصر بالـ Phenothiazines، Haloperidol | مثبطة، $cAMP$ ↑ مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية Ca^{2+} مثبطة (ما بعد المشبك)، تزيد ناقلية الـ $cAMP$ ، K^+ |
| Norepinephrine | الأجسام الخلوية في جذع الدماغ والجسر ممتدة إلى جميع المستويات | α_1 : تحصر بالـ Prazosin α_2 : تثبته بالـ Clonidine β_1 : تحصر بالـ Propranolol β_2 : تحصر بالـ Propranolol | منبهة، تنقص ناقلية K^+ ، IP_3 ، DAG . مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية Ca^{2+} . منبهة، تنقص ناقلية K^+ ، $cAMP$ ↑. مثبطة، تزيد من فعالية مضخمة الصوديوم الكهربائية $cAMP$ ↑. |
| Serotonin 5-HT | الأجسام الخلوية للدماغ المتوسط والجسر وتعتمد إلى جميع المستويات | 5HT _{1A} : buspirone مقلد جزئي 5HT _{2A} : تحصر بواسطة risperidone, Clozapine, olanzapin. 5HT ₃ : تحصر بواسطة Ondansetron 5-HT ₄ : Inhibitory; ↑CL conductance | مثبطة، تزيد ناقلية K^+ ، $cAMP$ ↓. منبهة، تنقص ناقلية K^+ ، IP_3 ، DAG . منبهة، تزيد ناقلية الهوابط، مثبطة، \downarrow CL conductance |
| GABA | داخل النورونات فوق الشوكية النخاعية، النورونات الشوكية النخاعية مسؤولة عن التثبيط ما قبل المشبك | GABA _A : يتشغل عملاً بواسطة benzodiazepine zolpidem والـ GABA _B : يتفعل بالـ baclofen | مثبطة، تزيد ناقلية Cl^- مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية الكالسيوم. مثبطة (ما بعد المشبك)، تزيد ناقلية البوتاسيوم. |
| Glutamate | النورونات الناقلة في جميع المستويات | أربعة أنواع: NMDA يتثبط هذا النوع بالـ Phencyclidine أنواع مرتبطة بالبروتين G- | منبهة، تزيد ناقلية Ca^{2+} والهوابط، مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية $cAMP$ ، Ca^{2+} منبهة (ما بعد المشبك)، تنقص البوتاسيوم، DAG و IP_3 ↑. |
| Glycine | داخل النورونات الشوكية وجذع الدماغ | نوع واحد، يتثبط بالـ Strychnine | مثبط، يزيد ناقلية الـ Cl^- . |
| الببتيدات الأفيونية | الأجسام الخلوية في جميع المستويات | ثلاثة أنواع رئيسية: μ , δ , κ | مثبطة (ما قبل المشبك)، تنقص ناقلية الـ $cAMP$ ، Ca^{2+} مثبطة (ما بعد المشبك)، تزيد ناقلية K^+ و $cAMP$ ↓. |

7. GABA والغلوسين: يعتبر الغابا الناقل العصبي الرئيسي بتوسط IPSPs في النورونات الدماغية، وهو أيضاً هام في النخاع الشوكي. إن تفعيل مستقبل GABA_A يؤدي إلى فتح أقتية الكلور الشاردية. ترتبط مستقبلات GABA_A (التي تتفعل بال baclofen) مع البروتين G- والتي إما أن تفتح أقتية البوتاسيوم أو تغلق أقتية الكالسيوم. تغلق IPSPs السريعة بواسطة معاكسات مستقبلات GABA_A وتغلق IPSPs البطيئة بواسطة معاكسات مستقبلات GABA_B، تشمل الأدوية التي تؤثر على جمل الغابا: المنومات المركنة (مثل benzodiazepines و barbiturates) وبعض مضادات الاختلاجات (مثل Gabapentin). إن مستقبلات الغلوسين تعتبر أكثر عدداً في النخاع الشوكي منه في الدماغ، وتحتصر بواسطة ال Strychnine، وهي مخلجات نخاعية شوكية.

8. النواقل الببتيدية: لقد تم تحديد العديد من الببتيدات في CNS، وبعضها حقق غالبية المعايير ليقبل كوسيط ناقل عصبي. وإن أفضلها هو الببتيدات الأفيونية (met-enkephalin, leu-enkephalin, dynorphin)، التي تتوزع في جميع المحاور العصبية. إن بعض التأثيرات العلاجية الهامة للمسكنات الأفيونية (مثل morphine) تتوسط مستقبلات الببتيدات داخلية المنشأ. تلعب المادة P المتوضعة في النورونات نوع C دوراً في السبل الحسية للمستقبلات الألمية في النخاع الشوكي. تختلف النواقل الببتيدية عن النواقل غير الببتيدية بالتالي (1) تتركب الببتيدات في جسم الخلية وتنقل إلى النهايات العصبية عبر النقل العصبي المحوري، و (2) لا يوجد عود التقاط أو آليات إنزيمية محددة لإنهاء آلية تأثيرها.

مهارة حفظية: المصير الحيوي لأدوية الجملة العصبية المركزية

(انظر الفصل 1)

1. ما هي خصائص الجزيئات الدوائية التي يمكن أن تصل إلى الجملة العصبية المركزية؟
2. ما هي الاعتبارات التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند استعمال دواء ذو تأثير عصبي مركزي عند امرأة حامل؟
3. كيف تطرح أدوية الجملة العصبية المركزية من الجسم؟
أجوبة / المهارة الحفظية في آخر هذا القسم

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المتممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو عبارات متممة. اختر واحد فقط

من الإجابات ذات الأحرف أو العبارة المتممة بحيث تكون الأفضل في كل حالة؟

1. أي من المواد الكيميائية التالية لا يطابق المعايير لأن يكون وسيط عصبي في الجملة العصبية؟
(A) Acetylcholine
(B) Dopamine
(C) Glycine
(D) Nitric oxide
(E) Substance P
2. إن العديد من الأدوية المفيدة علاجياً تؤثر في السبل الدوبامينية في الدماغ، أي من الآليات التأثير التالية أقل احتمالاً لأن تكون مفيدة في تدبير داء باركنسون؟
(A) تثبيط عود التقاط الدوبامين
(B) تزييد من تركيب الدوبامين
(C) تفعيل مستقبلات الدوبامين
(D) تثبيط استقلاب الدوبامين
(E) حصر مستقبلات الدوبامين
3. تمتاز النواقل العصبية بأنها:
(A) تزييد من ناقلية الكلور فتسبب التثبيط
(B) تزييد ناقلية البوتاسيوم فتسبب الإثارة
(C) تزييد ناقلية الصوديوم فتسبب التثبيط
(D) تزييد ناقلية الكالسيوم فتسبب التثبيط
(E) كل التأثيرات السابقة موجودة

4. أي من الناقلات العصبية التالية لا تبدل من إثارة الغشاء بإنقاصها لناقلية البوتاسيوم؟
 - (A) Acetylcholine
 - (B) Dopamine
 - (C) Glutamic acid
 - (D) Norepinephrine
 - (E) Serotonin
5. أي من مستقبلات تشارك نفس أقتية البوتاسيوم كمستقبل لل 5-HT_{1A}؟
 - (A) مستقبل Delta opioid
 - (B) مستقبل D₂ Dopamine
 - (C) مستقبل GABA_B
 - (D) مستقبل الموسكاريني M₁
 - (E) مستقبل المادة P
6. أي من المواد الكيميائية التالية أكثر احتمالاً أن تكون وسيط عصبى في الجمل التسلسلية؟
 - (A) Dopamine
 - (B) Glutamate
 - (C) Met – enkephalin
 - (D) Norepinephrine
 - (E) Serotonin
7. أي من العبارات التالية حول الـ bet – endorphin أكثر صحة؟
 - (A) تتوضع بشكل استثنائي في النخاع الشوكي.
 - (B) الأنزيمات المسؤولة عن تركيبها تتوضع في النهايات العصبية.
 - (C) تقبل بشكل اصطناعي المستقبلات الأفيونية دلتا.
 - (D) تحدد تأثيراتها ما بعد المشبك بتفعيل عود الالتقام.
 - (E) تأثيراتها غالباً تثبيطية.
8. تفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G- المتوضعة ما قبل المشبك تسبب التهييط بإنقاصها التدفق الداخلى لـ:
 - (A) Calcium
 - (B) Chloride
 - (C) Potassium
 - (D) Sodium
 - (E) ليس كل ما ذكر أعلاه
9. تتواجد هذه المادة في الجمل العصبية المنتشرة في CNS، خاصة في نواة رافية، ويبدو أنها تلعب دوراً رئيساً في المزاج، حيث أن العديد من الأدوية المضادة للكآبة يعتقد أنها تعمل من خلال زيادة الفعالية الوظيفية لهذه المادة.
 - (A) Acetylcholine
 - (B) Dopamine
 - (C) Histamine
 - (D) Serotonin
 - (E) Substance P
10. في التسمم بالستركوين يحدث الاختلاج نتيجة للتأثيرات المعاكسة على مستقبلات:
 - (A) Aspartate
 - (B) GABA_A
 - (C) Glutamate
 - (D) Glycine
 - (E) Norepinephrine
11. يستطيع الـ cAMP كمرسال ثانوي منتشر أن يعدل الأقتية الشاردية المعتمدة على الفولتاج بعد تفعيله أي من المستقبلات التالية؟
 - (A) مستقبلات الأستيل كولين M₁
 - (B) مستقبلات الأدرينرجيه B
 - (C) مستقبلات 5-HT₂
 - (D) مستقبلات GABA_A
 - (E) مستقبلات Glycine
12. واحد من أول المستقبلات الناقلة العصبية تم تحديدها في CNS متوضع في خلية Ranshaw في النخاع الشوكي. ينجم عن تفعيل هذا المستقبل إثارة عن طريق زيادة ناقلية الهوابط بشكل مستقل عن البروتينات G-. أي من المركبات التالية أكثر احتمالاً أن تفعل هذا المستقبل؟
 - (A) Acetylcholine
 - (B) Dopamine
 - (C) Glutamic acid
 - (D) Norepinephrine
 - (E) Serotonin

- Aspartate (A)
- Baclofen (B)
- Clutamate (C)
- Nicotine (D)
- Serotonin (E)

13. ينقص هذا المركب النشاطات الوظيفية للعديد من النواقل العصبية المركزية، التي تشمل الدوبامين، نورإبي نفرين والسيروتونين. والجرعات العالية قد تسبب سوء وظيفة الجملة خارج الهرمية شبيهة بداء باركنسون.

- Amphetamine (A)
- Baclofen (B)
- Diazepam (C)
- Ketamine (D)
- Risperpine (E)

14. يتواجد هذا الناقل العصبي الأميني بتركيز عالية في أجسام الخلايا في الجسر وجذع الدماغ، في بعض الأماكن يتحرر هذا الناقل بآلية التنظيم الذاتي عن طريق التثبيط ما قبل المشبكي؟

- Acetylcholine (A)
- Dopamine (B)
- Glutamate (C)
- Norepinephrine (D)
- Substance P (E)

الأجوبة

1. إن أنزيم NOS هو أنزيم مسؤول عن استحداث النترك أكسيد (NO)، يتواجد في النورونات العصبية المركزية. بينما يلعب NO دوراً وظيفياً هاماً في ارتخاء العضلات الملساء الوعائية، فإن دوره في النقل المشبكي في الجملة العصبية المركزية غير موضع بعد. إن المادة P عبارة عن ناقل عصبي يتحرر من الأعصاب غير النخاعية في النخاع الشوكي وهي مسؤولة عن الاحساسات الألمية. الجواب (D).
2. يشمل التشريح المرضي العصبي لداء باركنسون تنكس في النورونات الدوبامينرجية في اللقطة السوداء، الأدوية التي تسهل النقل الدوباميني ذات فائدة علاجية في تدبير داء باركنسون. يزيد Levodopa تركيب الدوبامين. يفعل الـ Bromocriptine مستقبلات الدوبامين، يثبط الـ Selegine استقلاب الدوبامين. الأدوية التي تؤثر في الدماغ كمثبطات لنواقل الدوبامين لم تحدد بعد استعمالها العلاجية. مثل هذه الأدوية لها تطبيقات علاجية هامة في داء باركنسون ومعالجة فرط بروتاكتين الدم. تترافق معاكسات مستقبلات الدوبامين الدماغية بسوء وظيفة خارج هرمية، مثل هذه الأدوية يمكن أن تقاوم داء باركنسون. الجواب (E).
3. إن تفعيل أقتية الكلور أو البوتاسيوم الشاردية غالباً ما يحدث أفعلاً تثبيطية ما بعد المشبك (IPSPs) وتثبط الأغشية العصبية. إن تفعيل أقتية الصوديوم وتثبيط أقتية البوتاسيوم الشاردية يؤند أفعلاً تثبيطية ما بعد المشبك (EPSPs). الجواب (A).
4. يترافق نقص ناقلية البوتاسيوم مع الإثارة العصبية. ما عدا الدوبامين، فإن جميع النواقل العصبية المدونة قادرة على التثبيط بهذه الآلية من خلال تفعيل مستقبلات نوعية. (M₁) الأسيتل كولين. (مرتبط بالبروتين G) الغلوتامات، (α₁ و β₁) النورإبي نفرين، (5HT_{2A}) السيروتونين. الجواب (B).
5. تتشارك مستقبلات GABA_B و 5HT_{1A} على نفس أقتية إثواسيوم، بتوسط البروتين G- في هذه الآلية. إن الـ Baclofen الدواء الحال للنشج العضلي، هو مفعّل لمستقبلات GABA_B في النخاع الشوكي. وربما يؤثر الـ buspiron الدواء الحال للقلق كمفعّل جزئي لمستقبلات 5HT_{1A} الدماغية. الجواب (C).
6. الكاكتيكولامينات (دوبامين. نور إبي نفرين)، الببتيدات الأفيونية، السيروتونين تؤثر جميعها كنواقل عصبية بشكل غير نوعي أو منتشر في الجمل العصبية. إن Glutamate هو الناقل المنبه الرئيسي في الجملة العصبية التلسلية. الجواب (B).
7. تتوزع الببتيدات الأفيونية بشكل واسع في CNS في جميع المحاور العصبية وتتركب في الأجسام الخلوية. وهي تعمل العديد من المستقبلات وتسبب التثبيط. لم توصف آلية التثبيط المشبكي التي تؤثر بها الببتيدات الداخلية. الجواب (E).
8. ينجم عن تفعيل المستقبلات المرتبطة بالبروتين G ما قبل المشبك تثبيط دخول الكالسيوم الذي يسبب نقص تحرر الناقل العصبي من النهايات العصبية. يحدث هذا النوع من التثبيط ما قبل المشبكي بعد تفعيل مستقبلات الدوبامين α₂ والأدرينرجية، الببتيدات الأفيونية نوع mu. الجواب (A).

9. العديد من التوافل الأمنية ربما تتدخل في السيطرة على حثا المزاج، خاصة النور أبيي نغرين والسيروتونين. العديد من الأجسام الخلوية للأعصاب السيروتونية موجودة في نواة رافيه. تزيد غالبية الأدوية المستعملة في معالجة اضطرابات الكتابة الكبرى من فعالية السيروتونين في CNS. الجواب (D).
10. إن تعجيل كلاً من مستقبلات الـ $GABA_A$ والفليسين الموجودة في النخاع الشوكي يؤدي إلى شرط استقطاب خلوي من خلال زيادة ناقلية شارد الكلور. في حالة الفليسين، فإن الفصل المتبط للفليسين بمستوى النخاع الشوكي يتعاكس مع الستركنين، الذي يؤثر كمعاكس لمستقبلات الفليسين. الجواب (D).
11. يمكن للمستقبلات المرتبطة بالبروتين G أن تعدل من الأنظمة الشارعية المرتبطة بالفولتاغ مباشرة (تأثير غشائي محدد) وإيضاً من خلال تشكيل مراسيل ثانوية مستمرة عبر التأثيرات المتوسطة بالبروتين G على الأنزيمات المسؤولة عن تركيبها. المثال الكلاسيكي للحالة الأخيرة هو مستقبلات بيتا الأدرينرجية، على شكل الـ cAMP من خلال تعجيل الأدينيل سيكلاز. الجواب (B).
12. تتغل المستقبلات النيكوتينية الموجودة في خلية Renshaw بتحرير الأسيتيل كولين من الأعصاب الحركية الجانبية، وينجم عن ذلك تحرر الفليسين الذي يتداخل مع مستقبلاته في الأعصاب الحركية مسبباً شرط استقطاب غشائي. كمثال عن التثبيط بالتقليم الراجع. وسميت المستقبلات النيكوتينية بذلك لأنها تتبها بالنيكوتين. الجواب (D).
13. يستعمل الـ Reserpine أحياناً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني، إضافة لأنه يؤدي لنضوب المخازن الحويصلية من النورأبيي نغرين في النهايات العصبية الودية، فإن الرززين يستنفذ الدوبامين الدماغية ويسبب تأثيرات باركنسونية غير مرغوبة، وينقص الرززين أيضاً النورأبيي نغرين من المخازن الحويصلية والسيروتونين من أعصاب CNS، الذي يمكن أن يؤدي إلى تثبيط المزاج. الجواب (E).
14. تتوضع أجسام خلايا الأعصاب النور أدرينرجية في الجسر والجذع الدماغية وتنتشر إلى كل مستويات الـ CNS. العوامل التي تستطيع تعجيل مستقبلات α_2 ما قبل الحثيث على هذه التورونات (مثل methyldopa, clonidine) تنقص الفعالية النور أدرينرجية المركزية، يعتقد أن هذا التأثير يسبب نقص المقوية الوعائية. الفلوتامات والمادة P ليست من الأمينات. الجواب (D).

أجوبة المهارة الحفظية: المصير الحيوي الأدوية الجعلة العصبية المركزية.

(التمر الفصل 1)

1. الانحلال بالدسم هو أحد أهم الخصائص أدوية الجعلة العصبية المركزية، لقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغية. إن عبور الجزيئات (القطبية) المنحلة بالماء يتم فقط للجزيئات ذات الوزن المنخفض مثل الليثيوم والكحول والإيثانول.
2. تعبر الأدوية العصبية المركزية بثبات الحاجز المشيمي وتصل إلى الدوران الجفيني. لذا يجب الاهتمام خلال الحمل بسبب احتمال تأثر التطور الجفيني والتأثير الدوائي الفعال على الوليد إذا استعملت أدوية CNS بالقرب من موعد الولادة.
3. باستثناء الليثيوم، فإن غالبية أدوية CNS تحتاج للاستقلاب لتتسبب إلى مستقبلات (قطبية) منحللة بالماء حتى يمكن إخراجها. لذلك فإن الأدوية التي تعدل فعالية الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الأدوية ربما تؤثر بشكل فعال على تصفية أدوية CNS، وربما تعدل من شدة ومدة تأثيراتها.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد الأصناف الكيميائية الرئيسة من المنومات المركنة.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية للبنزوديازيبينات والباربيتورات، بما فيها آليات التأثير.
- مقارنة الحرائك الفارماكولوجية للبنزوديازيبينات شائعة الاستعمال والباربيتورات ومناقشة كيف أن الاختلافات فيما بينها تؤثر على الاستعمال السريري.
- وصف الاستعمالات السريرية والتأثيرات غير المرغوبة للمنومات المركنة.
- تحديد الخصائص المميزة لـ Zolpidem, buspiron, zaleplon.
- تعلم التعاريف التالية:

الجدول 22-1: التعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|------------------|--|
| التركين | إنقاص القلق |
| حال للقلق | دواء ينقص القلق ويركن |
| منوم | يحفز على النوم |
| نوم ال REM | طور من النوم يترافق مع حركات عينية سريعة، تحدث فيه أغلب الأحلام |
| التحمل | نقص تأثير الدواء، ويتطلب زيادة الجرعة للحفاظ على الاستجابة نفسها |
| اعتماد فيزيولوجي | حالة من الاستجابة العلاجية التي يحدث فيها ظهور أعراض غير مارة عند إيقاف الدواء، وغالباً هذه الأعراض معاكسة لتأثيرات الدواء |
| اعتماد نفسي | حالة من الاستجابة العلاجية يشعر فيها المتناول للدواء بأنه مجبر على تناول الدواء ويغاشي من القلق عندما يوقف تناول الدواء |
| التخدير | فقدان الوعي مترافق مع غياب الاستجابة الألبة |
| الميات | حالة تخدير عميق أو تشبيل لفعالية الدماغ، تسبق حالة القصور النفسى والوعائى |

المفاهيم

A. التصنيف والحرائك الفارماكولوجية:

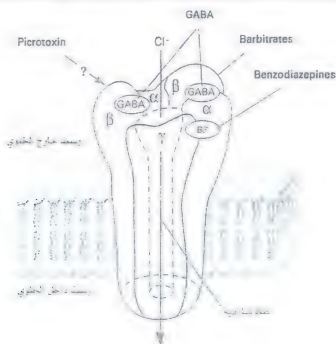
1. المجموعات: تنتمي مجموعة المنومات المركنة إلى مجموعة كيميائية متغايرة من الأدوية (الشكل 22-2) وغالباً جميع هذه الأدوية تسبب تشبيل لـ CNS معتمد على الجرعة. أهم مجموعة هي benzodiazepines ولكن هناك مجموعات أخرى لا تزال قيد الاستعمال وتشمل barbiturates، عوامل متفرقة (cyclic ethers and alcohols, carbamates). وهناك أدوية جديدة ذات خصائص مميزة تشمل buspiron, zolpidem, zaleplon.
2. الامتصاص والتوزيع: تحلل غالبية هذه الأدوية بالدم وتتمص بشكل جيد من جهاز الهضم وتتوزع بشكل جيد إلى الدماغ. يدخل الدواء ذو الحلولية العالية بالدم (مثل thiopental) إلى CNS بسرعة ويمكن استعماله كعامل محرض على التخدير. وتنتهي التأثيرات العصبية المركزية للثيوبنتال بسرعة بسبب عود توزيعه redistribution من الدماغ إلى النسيج الأخرى.
3. الاستقلاب والإطراح: تستقلب المنومات المركنة قبل إطراحها من الجسم بشكل رئيسي بواسطة الأنزيمات الكبدية. تختلف سبل ونسبة الإطراح بين مختلف الأدوية. إن العديد من البنزوديازيبينات تتحول إلى مستقبلات فعالة active metabolites مع أنصاف أعمار حيوية طويلة. بعد عدة أيام من المعالجة



الشكل 22-1: مجموعات الأدوية الموجودة في هذا الفصل.

ببعض الأدوية (مثل flurazepam, diazepam) تتراكم مستقبلاتها الفعالة وتؤدي إلى تركيز زائد. يتعرض كلاً من Lorazepam و oxazepam للاقتتران الكبدى المفرط ولا يشكلان مستقبلات فعالة. باستثناء الفينوباربيتال، الذي يطرح بشكل جزئي بدون تغير في البول، فإن الباربيتورات تستقلب بشكل كبير بواسطة تفاعلات الأكسدة على الكربون رقم 5 (C5). يؤكسد Chloral hydrate إلى Trichlorethanol وهو مستقبل فعال، الاستقلاب السريع بواسطة الأنزيمات الكبدية يكون مسؤولاً عن قصر مدة تأثير zolpidem. يخضع الـ Zaleplon للاستقلاب الكبدى السريع بواسطة الدهيدأكسيداز والسيوكروم P450. تتراوح مدة التأثير على الجملة العصبية المركزية للأدوية المنومة المركبة ما بين عدة ساعات (مثل Zaleplon) < triazolam = Zolpidem < chloral hydrate) إلى أكثر من ثلاثين ساعة (مثل Phenobarbital, Diazepam). (Dorazepam, Chlordiazepoxid).

E. آلية التأثير: لم تحدد آلية تأثير وحيدة للمبرمات المرفقة، وربما تمتلك المجموعات الكيميائية المختلفة آليات تأثير مختلفة. أدوية خاصة (مثل benzodiazepines) تسهل التنشيط المشافى الفروني بتأثيرها على مستقبلات نوعية. 1. Benzodiazepines: تتواجد مستقبلات البنزوديازيبينات (BZ receptors) في العديد من المناطق الدماغية بما فيها المهاد والبنى الميية وقشرة الدماغ. تشكل مستقبلات البنزوديازيبين جزءاً من مستقبل GABA المرتبط بقتاة الكلور الشاردية المركب الجزئى الكبير ارتباطاً البنزوديازيبينات مع هذه المستقبلات يبدو أنها تسهل التأثيرات المثبطة لـ GABA، التي تؤثر بزيادة ناطقة شوارد الكلور (الشكل 22-2).



الشكل 22-2: آلية تأثير البنزوديازيبينات.

تزيد البنزوديازيبينات من توافر فتح أقنية الكلور الشاردية بتوسط الـ GABA. يماكس Flumazenil التأثيرات العصبية المركزية للبنزوديازيبينات ويصنف كمعاكس Antagonist لمستقبلات البنزوديازيبين. بعض مركبات بيتا كاربولينات ذات ألفة عالية لمستقبلات البنزوديازيبين وقد توهب لتأثيرات مولدة للقلق والاختلاج. تصنف هذه الأدوية كمقلدات معاكسة Inverse agonists.

2. **Barbiturates**: تثبط الباربيتورات الفعالية العصبية في الدماغ المتوسط لتشكيل الشبكي، تسهل وتحليل التأثير المثبط للغابا والغليسين، لا ترتبط مع مستقبلات البنزوديازيبينات أو الغابا ولكن يبدو أنها تتداخل مع مواقع أخرى على أقنية الكلور الشاردية. تزيد الباربيتورات من مدة فتح قناة الكلور الشاردية بتوسط الغابا. وربما أيضاً تحصر الناقل المنبه حمض الغلوتاميك وبالتراكيز العالية تطلل بتثبطها قناة الصوديوم.

3. أدوية أخرى: يتداخل الـ buspirone الدواء الحال للقلق مع مستقبلات السيروتونين الدماغية 5-HT_{1A} كمقلد جزئي، ولكن الآلية الدقيقة لتأثيره الحال للقلق غير معروفة. المنومات zaleplon و zolpidem ليست من البنزوديازيبينات ولكنها تؤثر على الجملة العصبية المركزية من خلال تداخلها مع مستقبلات البنزوديازيبين النوعية التي صنفت على شكل مجموعات BZ أو Omega 1. ويمكن معاكسة تأثيراتها العصبية المركزية بالـ Flumazenil.

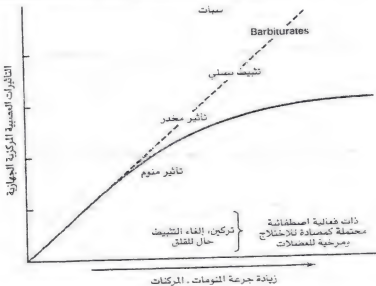
C. الحرائك الفارماكولوجية: تعتمد أغلب التأثيرات العصبية المركزية للمنومات المركنة على الجرعة، كما يبدو في الشكل 22-3. تتراوح هذه التأثيرات من التريكين وزوال القلق (حال للقلق)، عبوراً بالتأثير النوم (تسهل النوم) إلى التخدير والسبات. تظهر تأثيرات مثبطة عندما يعطى دوائين أو أكثر معاً. يختلف الانحدار الشديد لمنحني الاستجابة الجرعة بين مجموعات الأدوية، الأدوية ذات المنحنيات المسطحة مثل البنزوديازيبينات أكثر أماناً للاستعمال السريري. إن الـ Buspirone هو حال اصطفاي للقلق، مع تأثيرات قليلة للجملة العصبية المركزية.

1. التريكين: التأثيرات المركنة وزوال القلق تحدث بجميع الأدوية في هذه المجموعة. يترافق زوال القلق مع بعض الضعف في الوظائف الحركية النفسية، وعدم التثبيط السلوكي، عند الحيوانات، تسبب المنومات المركنة تثبيط السلوك العدواني والشموة.

2. المنوم: تعرض المنومات المركنة على بدء النوم وتزيد من مدته. تنقص عادة من النوم ذو حركات العينين السريعة (REM) بجرعاتها العالية، وظاهرة الارتداد تزيد من النوم ذو حركات العينين السريعة الذي قد يحدث في سياق سحب الدواء بعد استعماله لفترة طويلة من الزمن.

3. التخدير: قد يحدث فقدان الوعي بالجرعات العالية، مع نساوة وتثبيط المنعكسات. إن النساوة الحديثة هي أكثر احتمالاً لأن تحدث بالبنزوديازيبينات مقارنة بالمنومات المركنة الأخرى، يمكن أن يحدث التخدير بأغلب الباربيتورات (مثل thiopental) وبعض البنزوديازيبينات (مثل midazolam).

4. تأثيرات مضادة للاختلاج: يحدث تثبيط لفعالية الاختلاج بالجرعات العالية لغالبية الباربيتورات وبعض



الشكل 22-3: لعلاقة بين البنزوديازيبينات والباربيتورات وتأثيراتهم على الجملة العصبية المركزية.

- البنزوديازيبينات، ويكون ذلك على حساب التركيز. التأثير المضاد للاختلاج الاصطناعي (تثبيط الاختلاجات باستخدام جرعات لا تسبب تركيز شديد) يحدث فقط لبعض أنواع من هذه الأدوية (مثل: الفينوباربيتال، كلونازيبام). تستعمل الجرعات الثمانية عن طريق الفم، الوريد (الديازيبام والفلورازيبام أو الفينوباربيتال في الحالة العصبية، ويتكون التركيز الشديد مرغوباً في هذه الحالة).
5. مريض عضلي: ارتخاء العضلات، الهيكلي يحدث بالجرعات العالية لغالبية المنومات. يعتبر الديازيبام بجرعته المركبة مؤثراً نوعياً في الحالات التشنجية العضلية، بما في ذلك الشلل الدماغي. ربما يمتلك الـ Meprobamate بعض الاصطناعية كمرخي عضلي.
6. التثبيط البصري: يمكن أن تسبب الجرعات العالية تثبيط الأعصاب البصرية، فتؤدي لتوقف التنفس، وهبوط ضغط شرياني وهبوط قلبي وعائي. وتعتبر هذه التأثيرات سبب الموت عند تناول جرعات عالية بقصد الانتحار.

مهارة حفظية: جرعة التحميل

(انظر الفصل 3)

بعد أربع ساعات من تناول كمية غير معروفة من الفينوباربيتال، قبل المريض في المشفى وكان تركيز الدواء البلازما 50 ملغ/ليتر. افترض بأن هذا الحراك الفارماكوجية التالية عند المريض هي الآتي. الجاهزية الحيوية 100%. حجم التوزع = 40 ليتر، التصفية = 6 ليتر/يوم. نصف العمر = 4 أيام. احسب جرعة الفينوباربيتال المتأولة. جواب المهارة الحفظية تظهر في نهاية هذا الفصل.

7. التحمل والاعتماد: التحمل نقص الاستجابة. يحدث عند الاستعمال المزمن للمنومات أو استعمال جرعات عالية. قد يحدث تحمل متصالب بين مختلف المجموعات الدوائية. يحدث الاعتماد الفيزيولوجي غالباً بأكثر المنومات المركبة ويتظاهر بشعور قهري يجبر المريض على استعمال الدواء لإنقاص القلق. يشكل الاعتماد الفيزيولوجي حالة متبدلة تؤدي إلى متلازمة الانقطاع (حالة السحب) عند توقف تناول الدواء. علامات السحب، يمكن أن تشمل القلق، الرجفان، فرط منعكسات، اختلاجات تحدث غالباً بالأدوية قصيرة التأثير مثل الفينوباربيتال والسيكوباربيتال. ليس هناك برنامج لضبط الـ buspironه لأنه من غير المحتمل أن يحدث اعتماداً عند استعماله. إن احتمال الاعتماد على zaleplon و zolpidem هو أقل من بقية البنزوديازيبينات.
- D. الاستعمال السريري: معظم هذه الاستعمالات يمكن التنبأ بها من التأثيرات الفارماكوديناميكية المخصصة أعلاه.
1. حالات القلق: تعتبر مركبات البنزوديازيبينات المتوسطة والمديدة التأثير من الأدوية المفضلة لمعالجة غالبية حالات القلق، يمتلك كلاً من Alprazolam و clonazepam فعالية أكبر من باقي مركبات البنزوديازيبين في معالجة اضطرابات الرهاب والقلق. يمتلك الـ buspironه تأثير حال للقلق دون أن يسبب تركيز أو ضعف الإدراك ولكنه يحتاج لأسبوع أو أكثر حتى يظهر. يستعمل الـ buspironه بشكل شائع في اضطرابات القلق المعممة عند المرضى الذين لديهم قصة سابقة بإساءة استعمال الأدوية.
2. اضطرابات النوم: تستعمل مركبات البنزوديازيبين التي تشمل triazolam و flurazepam، estazolam بشكل واسع في الأرق الأساسي وفي تدبير بعض اضطرابات النوم. ويبدو أن zaleplon و zolpidem تمتلك تأثيرات أقل على ضعف الإدراك النهاري من بقية أنواع البنزوديازيبينات وتأثيراتها قليلة أيضاً على أنماط النوم.
3. استعمالات أخرى: يستعمل الـ Thiopental عموماً في التخدير للتخدير، وتستعمل بعض أنواع البنزوديازيبينات (مثل ديازيبام، مبيدزولام) كأحد مركبات التخدير. استعمالات خاصة تشمل تدبير اضطرابات الاختلاج (مثل الكلونازيبام، فينوباربيتال) والتقلص العضلي (ديازيبام). الأدوية المديدة التأثير (مثل الكلورديازيبوكسيد، ديازيبام) تستعمل في تدبير حالات السحب عند الأشخاص ذوي الاعتماد الفيزيائي على الأفيون والمنومات المركبة الأخرى.
- E. السمية:

1. سوء الوظيفة الحركية النفسية: تشمل ضعف الإدراك، نقص المهارات الحركية النفسية، وتركيز نهاري غير مرغوب. هذه التأثيرات غير المرغوبة أكثر شيوعاً باستعمال البنزوديازيبينات التي تمتلك مستقبلات فعالة وأنصاف أعمار حيوية طويلة (مثل الديازيبام، والفلورازيبام). يجب إنقاص جرعات المنومات المركبة عند المرضى المسنين لتفادي زيادة تركيز النهاري الذي يزيد خطورة السقوط وحدوث الكسور.

قد تسبب النومات قصيرة التأثير خاصة الـ Triazolam قد يسبب قلق نهاري ونسابة. النسابة الحديثة (المتجهة نحو الأمام) ربما تحدث بمركبات البنزوديازيبينات الأخرى عند استعمالها بجرعات عالية، ويشكل هذا الفعل أساساً في استعمالها الإجرامي في حالات الاغتصاب "date rape".

2. التثبيط التآزري للجملة العصبية المركزية: يحدث باستعمال النومات المركبة مع أدوية أخرى في المجموعة بالإضافة إلى تناول المشروبات الكحولية، مضادات الهيستامين، المسكنات الأفيونية، ومثبطات الكآبة ثلاثية الحلقة. وهذا بشكل أشيع أشكال التداخل الدوائي مع النومات المركبة. التثبيط التآزري للجملة العصبية المركزية مع الـ buspirona غير شائع.

3. فرط الجرعة: بسبب ازدياد الجرعة تثبيط تنفسي وقلبي شديد، هذين التأثيرين الميتين أكثر احتمالاً بالحدوث بالكحول، الباربيتورات والكاربامات، من مركبات البنزوديازيبينات. تدبير الانسمام يشمل المحافظة على الطرق الهوائية سالكة ودعم التنوية. ربما يعكس Flumazenil التأثيرات المثبطة للجملة العصبية المركزية الناجمة عن استعمال البنزوديازيبينات، zolpidem و zaleplon، ولكن ليس لها تأثيرات مفيدة في حالات فرط الجرعة للأدوية الأخرى النومة. المركبة.

4. تأثيرات غير مرغوبة أخرى: تحرض كل من الباربيتورات والكاربامات (لكن ليس البنزوديازيبينات، buspirona، zolpidem أو zaleplon) تشكل الميكروزمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية. ربما يقود هذا التحريض الأنزيمي إلى تداخلات دوائية متعددة. تساهم الباربيتورات أيضاً في إحداث البورفيريا الحادة عند المرضى المستعدين. يزيح الـ Chloral hydrate الكومارينات من مواقع الارتباط البروتيني؛ لبلاسمي وبالتالي يزيد من التأثير المضاد للتخثر.

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي عناصر عامة في المجموعة التي يتم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأنواع الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح وميزات المتغيرات الرئيسية وتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض. ويجب تمييز عوامل أخرى هامة لمعرفة إلى مجموعة تنتمي من المجموعات.

| اسم المجموعة | الأنواع الرئيسية | المتغيرات الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|-----------------|--|------------------------|--|
| Benzodiazepines | Chlordiazepoxide, diazepam, temazepam | Alprazolam, Clonazepam | Flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, tinazepam |
| Barbiturates | Phenobarbital, pentobarbital, thiopental | | Socobarbital, methohexital |
| Carbamates | Meprobamate | | |
| Alcohols | Ethanol | Chloral hydrate | |
| Others | Buspirona, zolpidem, zaleplon | | |

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارة المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متضمنات للجملة. اختر جواباً واحداً أو

متعم حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من التالي هو أكثر احتمالاً بأن يكون ناجماً عن المعالجة بجرعات معتدلة من الديازيبام؟
 - (A) تلطيف أعراض الاضطراب الاكتئاب الكبير
 - (B) إثارة وفرط منعكسات عند التوقف المفاجئ بعد الاستعمال المزمّن
 - (C) زيادة تركيب البورفيرين
 - (D) تحسين الأداء الوظيفي الحركي النفسي
 - (E) النسابة الحديثة (المتجهة نحو الأمام)
2. رجل عمره 56 عاماً، لديه زيادة وزن شديدة، يشكي من عدم قدرة على التنفس بشكل جيد وشعور بالتعب خلال النهار. أخبر طبيبه بأن زوجته سبب المشكلة لأنها توقظه عدة مرات ليلاً بسبب شخيرته العالي. وهذا يبدو اضطراب تنفسي مرتبط بالنوم، لذلك فليبدأ كتابة وصفة طبية من:

- Clonazepam (A)
Flurazepam (B)
secobarbital (C)
triazolam (D)
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

3. أي من العبارات التالية حول الباربيتورات صحيحة؟

- (A) أعراض متلازمة الانقطاع هي أكثر شدة باستخدام الفينوباربيتال من السيكيوباربيتال
(B) مقارنة مع الباربيتورات، فإن الديازيبينات تعرض لعلاقة الانحدار الشديد في الاستجابة . الجرعة
(C) ربما تزيد الباربيتورات أنصاف أعمار الأدوية التي تستقلب بالكبد
(D) زيادة pH البول سوف يسرع من إخراج الفينوباربيتال
(E) إن التثبيط التنفسي الحاد باستعمال الباربيتورات يمكن معاكسته بال Flumazenil

4. لاحقاً للاستعمالات السريرية للبنزوديازيبينات والأدوية المشابهة، أي من العبارات التالية صحيحة؟

- (A) يفيد الـ Alprazolam في تدبير اضطراب الوسواس القهري
(B) يفيد الـ Clonazepam عند المرضى الذين يعانون من حالات القلق الرهابي
(C) يستعمل الـ Diazepam في تدبير اضطراب الوجدان ثنائي القطب عند المرضى غير القادرين على تحمل Lithium
(D) يفيد الـ buspiron في تدبير الحالة الصرعية
(E) يمكن تخفيف أعراض سحب الكحول بالمعالجة بالـ Zalepion

العبارة (5-6): تعتبر زوجة رجل عمره 24 عاماً يعمل في برمجة الكمبيوتر بأن زوجها أصبح عصبي ويشار بسهولة وقلق حول عدم تتابع الأمور كما يراه. ويشكي أحياناً من آلام معدية في الليل ويسخن أسنانه أثناء النوم. لا توجد قصة إساءة استعمال الدواء.

5. بافتراض أن الأعراض التي يشكي منها هذا الشاب ليس مرتبطة بحالة طبية، فالدواء الأكثر مناسبة للمعالجة سوف يكون:

- Buspiron (A)
Midazdam (B)
Phenobabital (C)
Triazolam (D)
Zolpidem (E)

6. فيما يتعلق بخصائص الدواء الموصوف لهذا الرجل الشاب، يجب على الطبيب أن يخبر مريضة بأنه يتوقع:

- (A) ازدياد تثبيط الجملة العصبية المركزية مع تناول الكحول
(B) تأثير هام على الذاكرة
(C) يحتاج الدواء إلى أسبوع حتى يبدأ تأثيره
(D) يحتاج إلى زيادة تدريجية بسبب التحمل
(E) إذا توقف عن تناول الدواء فجأة فسوف يعاني من أعراض السحب

7. أي من العبارات التالية هي الأفضل في وصف آلية تأثير البنزوديازيبينات؟

- (A) تقمع البنزوديازيبينات مستقبلات GABA_A في النخاع الشوكي
(B) يؤدي تثبيطها للترانس أميناز GABA إلى ازدياد مستويات الـ GABA
(C) تحصر البنزوديازيبينات مستقبلات الغلوتامات في الجمل العصبية التسلسلية في الدماغ
(D) تزيد من تواتر فتح أقتية الكلور الشاردية التي ترتبط مع المستقبلات GABA_A
(E) تمتلك تأثير مباشر كمقلد لمستقبل الغابا في الجملة العصبية المركزية

العبارة (8-9): امرأة عمرها 82 عاماً هي ذات صحة جيدة. فقط تعاني من صعوبة في النوم. وصف لها الـ

Triazolam بمقدار نصف الجرعة المعتمدة عند البالغين.

8. أي من العبارات التالية حول استعمال Triazolam عند هذه المريضة المسنة صحيحة؟

- (A) لا تحدث سوء وظيفة حركية عند المريض المسن الذي يتناول نصف الجرعة المقررة عند البالغين
(B) يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني تأثير غير مرغوب شائع الحدوث بالبنزوديازيبينات عند المرضى فوق عمر 70 عاماً
(C) قد تعاكس أدوية الزكام المباع دون وصفة طبية التأثيرات المنومة للدواء
(D) قد تعاني من النساق، خاصة إذا كانت أيضاً تتناول الكحول
(E) تتميز Triazolam بأنه لا يحدث نساقاً ارتدادية عند إيقافه المفاجئ

9. التفسير الأكثر احتمالاً حول زيادة حساسية المرضى المسنين لجرعة وحيدة من triazolam والأدوية المنومة

المركبة هو:

- (A) تبدلات في وظيفة الدماغ تترافق مع تقدم العمر
- (B) نقص وظيفة الكلية
- (C) زيادة صبيب الدم الدماغية
- (D) نقص الاستقلاب الكبدي للأدوية المنحلة بالدم
- (E) تبدلات في الارتباط ببروتين البلاسمي

10. امرأة عمرها 28 عاماً لديها هجمات متقطعة من القلق الشديد مع علامات فيزيائية ملحوظة تشمل فرط تهوية، تسرع قلب، وتغرق. إذا تم تشخيص حالتها بأنها اضطراب الهلع، فإن الدواء الأكثر استعمالاً هو:

- (A) Alprazolam
- (B) Chloral hydrate
- (C) Flurazepam
- (D) Meprobamate
- (E) Propranolol

11. أي دواء من الأدوية التالية ويؤد التأثيرات المضادة للتخثر بإزاحة ارتباط الـ Warfarin من الارتباط بمواقع البروتين، وهو غير فعال حتى يتحول في الجسم إلى المستقلب الفعال؟

- (A) Buspirone
- (B) Chloral hydrate
- (C) Clorazepam
- (D) Secobarbital
- (E) Zaleplon

12. أي دواء من الأدوية التالية يستعمل في تدبير حالات سحب الكحول والمعالجة المحافظة عند مرضى الصرع الجزئي القوي الارتجاجي؟ ويؤدي استعماله المزمّن يؤدي إلى ازدياد استقلاب Warfarin و Phenytoin.

- (A) Chlordiazepoxide
- (B) Meprobamate
- (C) Phenobarbital
- (D) Triazepam
- (E) Zolpidem

13. مريض عمره 40 عاماً لديه سوء وظيفة كبدية، وهو محضر لعملية جراحية. يمكن استعمال Lorazepam لتخفيفه للترنخ ما قبل التخدير دون الاهتمام بزيادة التأثيرات التثبيطية للجملة العصبية المركزية لأن هذا الدواء:

- (A) حال للقلق يشبه الـ Buspirone
- (B) يطرح بشكل فعال من الأنبوب البولي القريب
- (C) يستقلب بتفاعل الاقتران الكبدي
- (D) يصرّح عن طريق الرئتين
- (E) يماكس بإعطاء الـ Naloxone

14. تسهل التأثيرات المثبطة للغاية لهذا الدواء التأثير المنوم، ولكن تنقص خصائصه المضادة للاختلاج والمرخية العضلية ويمتلك تأثير قليل على النوم.

- (A) Buspirone
- (B) Diazepam
- (C) Flurazepam
- (D) Phenobarbital
- (E) Zaleplon

15. أكثر التداخلات الدوائية تواتراً وشيوعاً عند المرضى المستعملين للأدوية المنومة المركبة يكون:

- (A) تثبيط تازري للجملة العصبية المركزية
- (B) معاكسة التأثيرات المنومة أو المركبة
- (C) تنافس على الارتباط بالبروتين البلاسمي
- (D) تحريض أنزيمات الاستقلاب الكبدي الدوائية
- (E) تثبيط أنزيمات الاستقلاب الكبدي الدوائية

الأجوبة

1. لا يؤثر الديازيبام مقارنة مع المعالجة الوهمية في الاكتئاب الرئيس، ولكن يمكن أن يستعمل لإنقاص الوظيفة الحركية النفسية، لا تزيد البنزوديازيبينات فعالية الأنزيمات الكبديّة المسؤولة عن استقلاب الدواء أو الأنزيمات

- المسؤولة عن تركيب البورفيرين. قد تسبب الجرعات العالية من البنزوديازيبينات نساوة جديدة (متجبهة نازلام) وليس نساوة قديمة. قد يحدث التوقف المفاجئ بعد الاستعمال المزمّن إشارة وقلق وأحياناً ضرر من نمكسات وبنادراً اختلاجات. الجواب (B).
- تعتبر البنزوديازيبينات والباربيتورات مضادة للاستعمال في اضطرابات النوم المرتبطة بالتفلس لأنها سوف تثبط أيضاً التهوية. في متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم (متلازمة بيك ويكان). البدانة عامل خطورة رئيسي. وأفضل وصفة يمكن أن تعطى لهذا المريض هي إنقاص وزنه. الجواب (E).
- أعراض المسعّب الناجمة عن استعمال الباربيتورات قصيرة التأثير Secobarbital هي أكثر شدة من الفينوباربيتال. منعتي الجرعة. الاستجابة للبنزوديازيبينات مسطوح أكثر من الباربيتورات. يحدث حبّ الأتريومات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء Flumazenil هو معاكس لمستقبلات البنزوديازيبين ويستعمل لمعاكسة التأثيرات المثبطة الحيوية لبعض الأدوية. Midazolam هو مركبات بنزوديازيبينية قصيرة التأثير في التخدير واضطرابات النوم. الجملعة العصبية المركزية الناجمة عن البنزوديازيبينات. في الوسط الحفصضي الضعيف ($PK_{50}=7$) يتواجد الفينوباربيتال بشكل مشرد (بدون بروتون) في البول القلوي pH وسوف لن يعاد امتصاصه من الأنبوب البولي. الجواب (D).
- لا تمتلك البنزوديازيبينات تأثير علاجي مفيد هام في تدبير اضطراب الوسواس القهري. الأدوية التي تؤثر في هذه الحالة تزيد من فعالية جملة السيروتونين في الدماغ. أستعمل ال Clonazepam بشكل شائع كمضاد للاختلاج ويمتلك فعالية في حالات القلق التي تشمل رهاب الخلاء. أستعمل Clonazepam (وليس diazepam) كدواء داعم في اضطراب الوجدان ثنائي القطب. الجواب (B).
- يقترح من الأعراض الموصوفة بأن هذا المريض يعاني من اضطراب قلق عام. إن Buspirone أو البنزوديازيبينات المديدة التأثير تعتبر من الأدوية المفضلة في تدبير مثل هذه الاضطرابات. يستعمل ال Midazolam triazolam والتي هي مركبات بنزوديازيبينية قصيرة التأثير في التخدير واضطرابات النوم. على التوالي. الجواب (A).
- إن ال Buspirone حال قلق اصطفائي ذو خصائص فارماكولوجية تختلف تماماً عن غالبية الأدوية المستعملة في حالات القلق. يمتلك Buspirone تأثيرات ملطفية على الإدراك أو الذاكرة. ليس له تأثير تساندي مع الكحول في تثبط الجملة العصبية المركزية. وأقل إحداثاً للتحمل وليس له تأثير مولد للاعتماد. ولكن ال Buspirone غير مؤثر في القلق/الحاد لأنه بطيء بدء التأثير العلاجي. الجواب (C).
- يعتقد بأن البنزوديازيبينات بفالبيتة تأثيراتها على CNS تتجم عن تثبط تأثيرات GABA. تتداخل البنزوديازيبينات مع مستقبلات نوعية (BZ receptors) تكون أحد مركبات العرشي الكبير فئة الكلور الشاردة. مستقبل الغابا. فزيد من تواتر فتح أقبية الكلور الشاردة. البنزوديازيبينات ليست مقلدة لمستقبل الغابا لأنها لا تتدخل مباشرة مع هذا المركب. الجواب (D).
- يعرض المرضى المسنين الذي يتناولون البنزوديازيبينات. لتهبوط ضغط شرياني أكثر من ارتفاع الضغط الشرياني. والمسنين مؤهين لتأثيرات مثبطة أكثر للجملة العصبية المركزية بالمثومات. حتى لو انخفضت الجرعة إلى 750 فقد تبقى تلك تركيز حفر مع ضعف تدبير. يحدث التثبط الحازري للجملة العصبية المركزية بشكل شائع مع الأدوية التي تستعمل دون وصفة طبية (OTC). ويعيد الأرق الارتدادي نتيجة التوقف المفاجئ للبنزوديازيبينات المستعملة كحبوب منومة تتعزز تأثيرات النساوة المحددة بالبنزوديازيبينات مع توافقت تناولها مع المشروبات الكحولية. الجواب (D).
- نقص الصبيب الدموي للأعضاء الحيوية. التي تشمل الكبد والكليتين. يحدث مع تقدم السن "الشيفوخة" قد تساهم هذه التبدلات بظهور تأثيرات تراكمية للأدوية المنومة المركبة. ولكن هذا لا يفسر ازدياد حساسية المريض المسن لجرعة مفرطة وحييدة من المثبطات المركزية. والتي تبدو أنها ناجمة عن تبدلات في وظيفة اسماخ التي تحدث مع الشيفوخة. الجواب (A).
- يسر كلاً من Alprazolam و clonazepam أكثر البنزوديازيبينات تأثيراً في معالجة اضطرابات الهلع. يستعمل البروبرانولول أحياناً لإنقاص حفر الفعالية الودية عند الأشخاص الذين يعانون من قلق الأداء (مرحلة الخوف stage fright). الجواب (A).
- إن Chloral hydrate هو طليعة دواء ويستعمل إلى trichlorethanol الجزء النفعال. وهو يفرغ بعض الأدوية من مواقع ارتباطها بالبروتين وقد يسبب النزف عندما يعطى لمرضى يتناول ال Warfarin. يتراقب الاستعمال المزمّن لل Chloral hydrate مع ازدياد حدوث أمراض تشنوية. أيضاً فإن Clonazepam هو طليعة دواء يعاه إلى nordiazepam. المستقبل الفعال. لا تفرغ البنزوديازيبينات الأدوية الأخرى من مواقع الارتباط البروتيني بالبلاسمي. الجواب (B).
- الاستعمال المزمّن للفينوباربيتال يزيد من فعالية الأتريومات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء. والتي تشمل السيوكروم P450. وهذا غالباً يزيد نسبة استقلاب الأدوية المتزامنة مع إعطائها. وينقص من

شدة ومدة تأثيراتها. الجواب (C).

13. يشمل إطراح معظم البنزوديازيبينات استقلالها بالأنزيمات الكبدية، بما فيها السيروكروم P450. عند مرضى سوء وظيفة الكبد، والذي يستقلب خارج الكبد أقل احتمالاً لأن يحدث تثبيط زائد للجملة العصبية المركزية. لا تفلح البنزوديازيبينات عن طريق الكلية أو الرئتين. Flumazenil يستعمل لمعكسة التثبيط المفرط للجملة العصبية المركزية الناجمة عن البنزوديازيبينات. الجواب (C).
14. Zolpidem وZaleplon منومات متشابهة تختلف بنويماً عن البنزوديازيبينات، يبدو أنها تملك آلية تأثير مشابهة. ولكنها غير مؤثرة في تدبير الاختلاجات وحالات التشنج العضلي. مقارنة مع البنزوديازيبينات فإن Zolpidem وZaleplon أقل تأثيراً على أنماط النوم. تذكر أن buspirone ليس منوم. الجواب (E).
15. بينما تحدث التداخلات الدوائية على مستوى الحرائك الفارماكولوجية مع الأدوية المنومة المركنة، فإن التداخل الدوائي الشائع هو زيادة التثبيط العصبي المركزي. يمكن التنبؤ بالتأثيرات التآزرية عند مشاركتها مع المشروبات الكحولية. مضادات الاختلاج، المسكنات الأفيونية والفينوثيازينات، وبشكل أقل وضوحاً ولكن مساوٍ بالأهمية في تعزيز تثبيط الجملة العصبية المركزية هو مشاركتها مع مضادات الهيستامين والأدوية الخافضة للضغط الشرياني ومضادات الكآبة ثلاثية الحلقة. الجواب (A).

جواب المهارة الحفظية: جرعة التحميل

(انظر الفصل 3)

حيث أن نصف العمر الحيوي للفينوباربيتال 4 أيام. ربما يفترض أن التركيز البلازمي بعد أربع ساعات من تناول الدواء ذات أهمية مشابهة لذروة التركيز البلازمي. وبافتراض أن الجاهزية الحيوية 100٪ فإن:

$$\text{الجرعة المتأولة} = \text{التركيز البلازمي} \times \text{حجم التوزع (Vd)}$$

$$= 50 \text{ ملغ/ليتر} \times 40 \text{ ليتر}$$

$$= 2000 \text{ ملغ}$$

الكحول

23

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوديناميكية لتناول الإيثانول الحاد.
- تدوين التأثيرات السمية لتعاطي الإيثانول المزمن.
- وصف متلازمة الجنين الكحولي.
- وصف معالجة فرط الجرعة بالإيثانول.
- تلخيص المعالجة الفارماكولوجية لمتلازمة سحب الكحول والكحولية.
- وصف السمية والمعالجة في حالات الانسحاب الحاد بالميثانول والميثيلين غليكول.

جدول 1-23: التعاريف

| المصطلح | التعريف |
|------------------------------|---|
| الكحولية | شعور قهري أو إلزامي لتناول الإيثانول |
| الاعتماد النفسي والفيزيولوجي | حالة تنجم عن حرمان تماطي الدواء وينجم عنها قلق شديد (اعتماد نفسي) وأعراض فيزيائية (اعتماد فيزيائي) |
| التحمل والتحمل المتصالب | حالة من التكيف مع الدواء ينجم عنها تناقص التأثيرات المرجوة بنفس الجرعة المغطاة، التحمل المتصالب هو تطور تحمل لدواء ثاني نتيجة التعرض للدواء الأول |
| الانسحاب الحاد بالإيثانول | أعراض وعلامات تناول خاد لكميات كبيرة من الإيثانول (انظر النص) |
| متلازمة سحب الكحول | تتشأ هذه المتلازمة نتيجة حرمان الشخص الذي أصبح لديه اعتماد فيزيائي |
| متلازمة الجنين الكحولي | عبارة عن متلازمة ذات تأثيرات مشوهة ناجمة عن الإيثانول المتناول من قبل الأم الحامل (انظر النص) |
| متلازمة ويرنيكه كورساكوف | تغيب الثورونات الدماغية ينجم عن نقص الثيامين الحاد، تحدث بشكل شائع في الكحولية (انظر النص) |

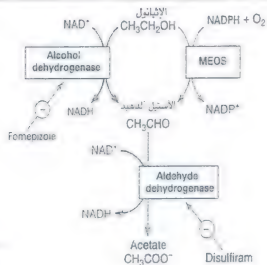
المفاهيم

الإيثانول، دواء منوم مركن، وهو الكحول الأكثر أهمية من الناحية الفارماكولوجية. له بعض التطبيقات العلاجية الطبية، ولكن إساءة استعماله كدواء منعمش مسؤول عن أغلب المشاكل الطبية والاجتماعية الاقتصادية. ومن مركبات الكحولية الهامة أيضاً من ناحية السمية الميثانول والإيثيل غليكول.

Ethanol

أ. الحرائك الفارماكولوجية: يمتص الإيثانول بعد تناوله بسرعة وبشكل كامل ثم يتوزع في غالبية أنسجة الجسم، ويعدل حجم توزعه حجم الماء الكلي (0.5-0.7 ل/كغ). جملتين إنزيميتين مسؤولتين عن استقلاب الإيثانول إلى الأسيتل ألوهيد (شكل 1-23).

ب. ديهيدروجيناز الكحول (ADH): عبارة عن أنزيم خلوي معتمد على الـ NAD⁺، يتواجد بشكل أسامي في الكبد والهضم يعمل على استقلاب الجرعات القليلة إلى المتوسطة من الإيثانول. بسبب التزويد المحدود من مساعد الأنزيم NAD⁺، يتبع التفاعل من الحرائك نموذج صفر التي ينجم عنها سعة ثابتة من استقلاب الإيثانول 10-17 غرام/ساعة. في حال الاستعمال المزمّن للإيثانول تظهر حاجة لـ NAD⁺ من أجل استقلاب الإيثانول الذي قد يسبب عوز مساعد الأنزيم ليقوم بوظائفه الاستقلابية الطبيعية.



الشكل 1-23: استقلاب الإيثانول بواسطة الكحول ديهيدروجيناز (ADH). وجملتا أكسدة الإيثانول الميكروومية.

إن الاستقلاب الهضمي للإيثانول يكون منخفضاً عند النساء مما هو عند الرجال
2. جملة أكسدة الإيثانول الميكروزومية (MEOS): إن مستويات الإيثانول الدموية التي تكون أقل من 100 ملغ/دل. تساهم فيها الميكروزومات الكبدية ذات الوظيفة التأكسدية المختلطة في الاستقلاب القليل للإيثانول. تزداد فعالية MEOS في حال التعرض المزمن للإيثانول أو العوامل المحرصة مثل الباربيتورات، وهذه الزيادة قد تكون مسؤولة جزئياً عن تطور التحمل.

يتشكل الأستيل ألدهيد من أكسدة الإيثانول ومن ثم يستقلب بسرعة إلى acetate بواسطة أنزيم ألدهيددهيدروجيناز (ADH)، والذي هو أنزيم مقدر في الكبد والعديد من النسخ الأخرى. يتبط أنزيم ألدهيددهيدروجيناز بواسطة disulfiram، ويأدوية أخرى تشمل Metronidazol وخافضات سكر الدم الفموية وبعض السيفالوسبورينات، بعض الأشخاص المنحدرين من السلالة الآسيوية مصابين بعوز أنزيم ديهيدوجيناز ألدهيد ربما يعانون من توهج نتيجة تراكم الأستيل ألدهيد بعد تناول كمية قليلة من الإيثانول.

B. التأثيرات الحادة:

1. الجملة العصبية المركزية: تشمل التأثيرات الرئيسية الحادة للإيثانول على CNS كلاً من التركيب، نقص التثبيط، ضعف المحاكمة، تداخل وعدم وضوح الكلام وهزع. يعتقد أن القدرة على قيادة السيارة تضعف عندما يكون تركيز الإيثانول ما بين 60-80 ملغ/دل. تتوافق المستويات الدموية 120-160 ملغ/دل عادة مع السكر الواضح 100٪. إن مستويات الإيثانول الأكثر من 300 ملغ/دل قد تؤدي إلى فقدان الوعي، والتخدير والسبات وأحياناً تثبيط تنفسي وقلبي مميت. يعتبر المستويات الدموية >500 ملغ/دل مميتة إن التعاطي المزمن للكحول يكون فيها الشخص ذو وظيفة طبيعية مع مستويات دموية أعلى مما هو عليه عند الأشخاص الذين يشربون أحياناً. يحدث تثبيط تآزري للجملة العصبية المركزية عند ترافقه مع المنومات المركبة والفينوثيازين ومثبطات الكآبة ثلاثية الحلقة.

الآلية الجزئية المستبعدة لتأثير الإيثانول المركب على الجملة العصبية المركزية ليس مفهوم بشكل كامل. لم تحدث بعد مستقبلات نوعية للإيثانول، ولكن يبدو أن الإيثانول يسهل تأثير الغابا على مستقبلات GABA ويثبط القدرة على تفعيل مستقبلات الغلوتامات (NMDA -N) (مثيل D-اسبرتاين). ويقترح أن الكحول يسبب فقدان الذاكرة (عمات) نتيجة آلية التأثير الأخيرة.

2. الأجهزة العضوية الأخرى: إن الإيثانول حتى بتركيزه الدموية القليلة، يثبط بشكل هام القلب ويرخي العضلات الملساء الوعائية الذي يؤدي إلى توسع وعائي، وأحياناً إلى هبوط ضغط شرياني ملحوظ. يرخي الإيثانول عضلة الرحم ويميز التأثيرات لسكر الدم لمركبات السفونوليل يوريا وله تأثيرات مضادة للصفائح الدموية مثل الأسبرين.

C. التأثيرات المزمنة:

1. التحمل والاعتماد: يحدث التحمل بشكل رئيس نتيجة تكيف CNS ولكن ربما ينجم جزئياً عن زيادة نسبة استقلاب الإيثانول. وهناك تحمل متصالب مع الأدوية المنومة المركبة الأخرى. إن كلاً من الاعتماد النفسي والفيزيائي يكون بشكل ملحوظ، والآخر يظهر بمتلازمة السحب التي تحدث عند المستعمل المزمن الذي توقف فجأة عن تناول الإيثانول.

2. الكبد: ينقص استحداث الفلوكوين وهبوط سكر الدم وتتراكم الدسم كل ذلك قد يكون ناجماً عن نقص NAD. قد يساهم العوز الغذائي في هذه التأثيرات. تحدث نقص وظيفة الكبد المتطورة مع التهاب الكبد والشمع، إن سوء وظيفة الكبد هي غالباً أكثر شدة عند النساء منها عند الرجال، وربما يكون ذلك ناجماً عن تراكم الكحول العالية في الكبد عند النساء قد يعرض الكحول على زيادة فعالية الميكروزومات الكبدية للأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء. هناك شكلاً من السييتوكروم P450 يتعرض بالإيثانول مسؤول عن تحويل الـ acetaminophen لمستقلب سام للكبد.

3. الجهاز الهضمي: يحدث الاستعمال المزمن الشديد للإيثانول تخرش، التهاب، نزف، وخشونة في جدار الهضم وقد يحدث عوز امتصاص ويقاوم من العوز الغذائي.

4. الجهاز العصبي المركزي: اعتلال الأعصاب المحيطي هو من الشذوذات العصبية الأكثر شيوعاً في الكحولية المزمنة. بشكل نادر عوز انثيامين. والذي يؤدي مع استعمال الإيثانول إلى متلازمة كورساكوف وورنيك، والتي تتميز بالهزع والتخبط، وبشكل العضلات خارج العينية ويعتبر إعطاء الثيامين حقناً ضروري للوقاية من اعتلال الدماغ الدائم.

5. الجهاز الغدي: تشدي، ضمور خصية، احتباس أملاح كل ذلك قد يحدث نتيجة تبدل استقلاب الستيرويدات في حال شمع الكبد.

١١. الجهاز القلبي الوعائي: يترافق لاستعمال الزائد للإيثانول مع ازدياد حدوث ارتفاع الضغط الشرياني، فقر الدم، احتشاء العضلة القلبية ولكن تناول كميات معتدلة من الإيثانول (10-15 غ/ملم) ربما يحسني من مرض القلب الإكليلي
١٢. متلازمة الجنين الكحولي: يترافق استعمال الكحول أثناء الحمل مع تأثيرات مشوهة والتي تشمل تأخر عقلي (أكثر شيوعاً) نقص النمو وصغر حجم الرأس، وعدم تطور منطقة الوجه. تترافق غالباً الشذوذات الوجهية مع الاستهلاك الكبير من الكحول في الثلث الأول من الحمل.
١٣. التشنؤ: لا يعتبر الإيثانول مسرطن بحدسي، ولكن استعماله المزمن يترافق مع ازدياد حدوث الأمراض التشنؤية والتي تشمل سرطان الثدي.

مهارة حفظية: نصف العمر الاطراحي

(انظر الفصل 1)

قمت بالبحث الواسع عن مصادر المعلومات الدوائية، ولم تجد معلومات حول نصف العمر الاطراحي للإيثانول، هل تستطيع شرح لماذا هذه الحالة؟ جوية المهارة الحفظية في نهاية هذا الفصل.

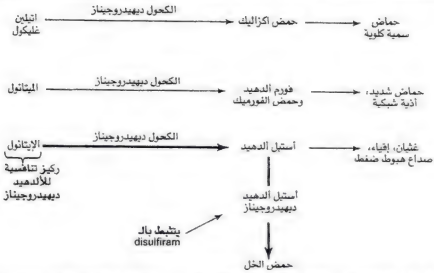
D. معالجة الكحولية الحادة والمزمنة:

١. تثبيط الجملة العصبية الزائد: يتم تدبير التسمم الناجم عن تناول حاد للإيثانول بالمحافظة على العلامات الحيوية والوقاية من الاستنشاق والتالي للإقياء. إعطاء الديستروز وريدي. ويوصف التيامين للوقاية من متلازمة كورسكوف ورنكه، وربما أيضاً يحتاج إلى تصحيح اضطراب الشوارد.
2. متلازمة سحب الكحول: في حال المستعمل المزمن للإيثانول، يمكن أن يسبب إيقاف تناوله إلى متلازمة السحب التي تتميز بالأرق والرجفان والقلق وهي الحالات الشديدة هذيان ارتعاشي (DTs)، واختلاجات مهددة للحياة. تشمل التأثيرات الحيطية غثيان وإقياء وإسهال واضطراب نظم قلبي، يتم تدبير متلازمة الانقطاع بإعطاء التيامين، وتصحيح اضطراب الشوارد، والمنومات المركبة الطويلة لتأثير (مثل Chlordiazepoxide و Diazepam) مع تناقص تدريجي للجرعة. والحالة الشديدة من السحب قد تنقص باستعمال الكلوندين والبروبرانولول.
3. معالجة الكحولية: تعتبر الكحولية مشكلة معقدة اجتماعية طبية، تتميز بنسبة نكس عالية. يستعمل مثبث الديهيدروهيدروجيناز disulfiram كعلاج إضافي في بعض البرامج العلاجية. في حال تناول الإيثانول من قبل مريض يتناول disulfiram يحدث تراكم الديهيدروهيدروجيناز فيسبب الغثيان، الصداع، توهج وهبوط ضغط شرياني (الشكل 2-1). يبدو أن العديد من التواقل العصبية المركزية مستهدفة للأدوية التي تنقص من مدة الكحولية. لقد أثبتت فعالية العاكس الأفيوني naltrexone كعلاج مفيد في هذا السياق، من خلال قدرته على إضعاف تأثيرات الببتيدات الأفيونية الداخلية المنشأ في الدماغ. وقد يقيد عند بعض المرضى إعطاء مثبطات عود التقاط السيروتونين والأصنفائية (مثل Fluoxetine) حيث تزيد من فعالية السيروتونين في الجملة العصبية المركزية.

تراكبات كحولية أخرى:

١. Methanol: يستعمل الميثانول (الكحول الخشبي) أحياناً من قبل الكحوليين عندما لا يستطيعون هذلاء الحصول على الإيثانول وهو مستعمل من قبل منظفي زجاج السيارات والمعدات الساخنة. ربما يشمل الانسمام بالميثانول لوحدة سوء وظيفة بصرية، اضطراب هضمي، ضيق نفس نقص الوعي والسيات. يستقلب الميثانول إلى الفورم الدخيد وحمض الفورميك الذي يمكن أن يسبب احمضاض شديد وأذية شبكية العين والعمى. يمكن تأخير تشكل الفورم الدخيد بالإعطاء العاجل للإيثانول وريدياً، الذي يؤثر كركيزة مفضلة للكحول ديهيدروهيدروجيناز ويثبث بشكل تناقسي أكسدة الميثانول (الشكل 2-2).

٢. Ethylene Glycol: يؤدي التعرض الصناعي للإيثانول غليكول (بالاستنشاق أو الامتصاص الجلدي) أو بالتناول الذاتي (مثل شرب منتجات مضادات التجمد) إلى احمضاض شديد وأذية كلوية ناجمة عن استقلاب الإيثانول غليكول إلى حمض الاكزالين. إن المعالجة المبكرة بإعطاء الايثانول قد تبطل تشكل هذا المستقلب السام من خلال التناقص على الأكسدة بالكحول ديهيدروهيدروجيناز. يتثبث الكحول ديهيدروهيدروجيناز أيضاً بالـ Fomepizole. وهو دواء يستعمل كترافق في حال التسمم بالإيثانول غليكول، بسبب تثبيط أقل للجملة العصبية المركزية مما يسببه الإيثانول.



الشكل 2-23: أكسدة المركبات الكحولية بواسطة الكحول ديهيدروجيناز مما يؤدي لتشكيل مستقلبات خطيرة تسبب انسمامات خطيرة. يفضل الإيثانول كركيزة لـ ADH. ويستعمل في حالات التسمم بالميثانول والإيثانول غليكول ليهبطه من تشكل المستقلبات السامة لهذه المركبات الكحولية. يتأكد الأستيل ألدهيد بسرعة المتشكل من الإيثانول بواسطة ADH ما عدا في حالة وجود *disulfiram*.

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متمامات لهذه العبارات. اختر جواباً

واحد فقط أو متمام للجملة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

- أي من التأثيرات التالية أكثر احتمالاً بعد تناول الحاد للإيثانول وتتجم عن مستويات دموية 80 مغ/دل؟
 - تشمع الكبد
 - ارتفاع ضغط شرياني
 - ازدياد فعالية الأنزيمات الميكروومية الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
 - ارتفاع العضلات المساء الرحمية
 - متلازمة كورساكوف ورنيكه
- رجل عمره 42 عاماً، ذو قصة كحولية أحضر إلى غرفة الإسعاف بحالة هذيان وتخليط، كان لديه هزاع جذعي وشلل العضلات العينية. فإن الدواء السريع التأثير الأكثر ملاءمة لأن يعطى له هو:
 - Chlordiazepoxide
 - Disulfiram
 - Folic acid
 - Lorazepam
 - Thiamine
- أي من العبارات التالية حول المصير الحيوي للإيثانول هو صحيح؟
 - يمتص الإيثانول في جميع مستويات الجهاز الهضمي
 - إن حمض الأستيك هو المركب البدني لاستقلاب الإيثانول
 - بعد إعطاء الجرعة الوريدية من الإيثانول، فإن تراكيزه البلاسمية هي أقل عند النساء مما هو عند الرجال
 - إن إطرار الإيثانول تتبع الحرائك نموذج صفر.
 - يمرض أنزيم الكحول ديهيدروجيناز تقايراً وراثياً.
- طالب في الصف الأول الجامعي (وزنه 70 كغ) حضر حفلة الكلية وتناول كمية من الكحول بشكل سريع وصلت لتركيز دموي 5 مغ/دل. بافتراض بأن هذا الطالب ليس لديه فرصة لتطوير التحمل تجاه الإيثانول. فأفضل ما توصف حالته الحالية:
 - كفاءة وتنبه لقيادة السيارة
 - سكران قليلاً
 - تركيز وزيادة التفاعل مع الزمن
 - قادر على المشي ولكن ليس على خط مستقيم
 - سبات وموت وشيك

5. إن الاستهلاك النظامي لكأس أو اثنين من العرق (المشروب) كل يوم مع الوجبات العلاجية ينقص خطورة.

- (A) السرطان
- (B) مرض القلب الإكليلي
- (C) التهاب المعدة
- (D) الاعتماد النفسي
- (E) التهاب الكبد الفيروسي

العبارة، 6-7: مريض في متوسط العمر مشرد (بدون مأوى) حضر إلى الإسعاف بحالة تسمم. لاحظت بأنه غير مثبث سلوكياً ومشاكس فقد، أخبرك بأنه تناول حديثاً pint (480 مل) من سائل ذو لون أحمر كان يستعمله صديقه لرفع المزاج. اشتكى من اضطراب الرؤيا وأنه يرى عصفاً للجيّة وتشبه رائحة تنفسه القورم الذهب.

6. السبب الأكثر احتمالاً لتسمم هذا المريض هو تناول:

- (A) Ethanol
- (B) Ethylene glycol
- (C) Isopropanol
- (D) Hexane
- (E) Methanol

7. تدبيرك لهذا المريض أقل احتمالاً أن يتضمن الآتي:

- (A) تدبير الطرق الهوائية والتنفسية في حال الحاجة
- (B) إعطاء الفحم الفعال
- (C) إعطاء البيكربونات لمعادسة الأحماض الاستقلابي
- (D) إعطاء الإيثانول قبل إثبات التشخيص المخبري
- (E) البدء بإجراءات التحال

8. إن الاستعمال المزمن للإيثانول قد يزيد:

- (A) الكحول ديهيدروجيناز
- (B) الدهيد ديهيدروجيناز
- (C) فعالية أنزيمات الأكسدة الميكروومية للإيثانول
- (D) MAO) مونو أمينو أكسيداز
- (E) NADH ديهيدروجيناز

العبارة 9-10: رجل عمره 40 عاماً يتناول ما يعادل بانثين ونصف (- تقريباً 620 مل) من الوبسكي في اليوم لمدة خمسة سنوات، وقد استجابة منه لإيقاف تناول الكحول المفاجئ. وخلال بضع ساعات أصبح قلق ومثار مع علامات فرط إثارة ذاتية. في اليوم التالي تعرض لرجفان البدين وإهلاس مع إهلاسات بصرية. أحضر إلى غرفة الإسعاف في مشفى كلية عند وصلت الأعراض لحدوث الاختلاجات.

9. أي من العبارات التالية حول حالة وتدبير هذا المريض صحيحة:

- (A) يجب إعطاء Chlorpromazine لتركين المريض
- (B) يعتبر الرجفان الارتعاشي هو التشخيص الملام لحالته
- (C) إعطاء التيامين وريدياً سوف يعاكس العلامات
- (D) إن إعطاء buspirone ضوياً سوف يخفف من علامات المسحب في الاعتماد الكحولي
- (E) يجب وصف Naltrexone وريدياً مباشرة

10. ما هي العبارة الصحيحة حول متابعة وتدبير الاستعمال المزمن للكحول عند هذا المريض؟

- (A) إن التغذية الكافية سوف تنقي بشكل تام من أذية الأجهزة العضوية في حالة إساءة استعمال الكحول
- (B) بسبب جنسه، فهو أكثر استعداد لسوء وظيفة الكبد من الأنثى في نفس الحالة
- (C) لإزالة السمية، قد ينقص استعمال Naltrexone من الجاذبية تجاه الكحول
- (D) الهدف الأكثر أهمية في سحب الكحول هو الوقاية من التثبيط التنفسي
- (E) متلازمة كيرساكوف وريتنكه التي تحدث في إساءة استعمال الكحول تتجم عن غوز حمض الفوليك

11. إن الإساءة المزمنة في استعمال الكحول تهيئ لأذية كبدية تالية لفرط جرعة acetaminophen لأن الإيثانول:

- (A) يحصر استقلاب acetaminophen
- (B) يسبب غوز التيامين
- (C) يزيح acetaminophen من بروتينات البلازما
- (D) يحوّل أنزيمات الاستقلاب الدوائية الكبدية
- (E) يتبطل التصفية الكلوية acetaminophen

12. تنقص فعالية هذا الأنزيمات بشكل نوعي في متلازمة كورساكوف وورينكه

(A) الكحول ديهيدروجيناز

(B) السيوكروم P450

(C) الحمض الأميني L-ديكاربوكسيلاز

(D) NADH ديهيدروجيناز

(E) بيروفات ديهيدروجيناز

الإجابات

1. التركيز في هذا السؤال على كلمة حاد (acute). الجرعة الحادة من الإيثانول ترخي كلاً من الأوعية والعضلات الملساء. قد تسبب التوسع الوعائي وبالجرعات العالية قد تسبب هبوطاً، ضغط شرياني. لا يرتفع الضغط الشرياني بشدة على الرغم من أن الاستعمال المزمن للكحول هو عامل خطورة لارتفاع الضغط الشرياني. يكون تأثير الإيثانول على الرحم بالحالة للمخاض. التأثيرات الأخرى الموثقة تترافق مع الاستعمال المزمن للإيثانول. الجواب (D).
2. هذا المريض لديه أعراض اعتلال الدماغ لورينكه، وتشمل الهذيان، اضطراب المشية وشلل في العضلات الخارجية للعين. تنجم هذه الحالة عوز التيامين ولكنها نادرة المشاهدة في غياب الكحولية. الجواب (E).
3. يمتص الإيثانول في جميع مستويات الأنبوب الهضمي. إن الأسيتل الدهيد هو المركب الاستقلابي البدئي للإيثانول. لا يوجد اختلاف بين النساء والرجال في المستويات البلازمية للإيثانول بعد إعطاء وريدياً. النساء تكون لديها مستويات أعلى من الرجال عند إعطاء عن طريق الفم، وربما ينجم ذلك عن أن النساء لديهن فعالية أنزيمية قليلة للكحول ديهيدروجيناز المعدي. من الخصائص المميزة للمصير الحيوي للإيثانول بأنه يطرح بالاستقلاب من النموذج الحرائكي صفر. بعض الأفراد من أصل آسيوي لديهم عوز أنزيم الدهيد ديهيدروجيناز (ADH) وربما يعانون من تفاعل شبيه بالديستيرام بالجرعات القليلة من الإيثانول. الجواب (A).
4. يعادل مستوى الإيثانول الدموي عند هذا الشخص 500 ملغ/دل وهي غالباً ممتنة. يمكن حساب كمية الإيثانول المتأولة من وجود المنتج في البلازما وحجم توزيعه (0.5-0.7 ل/كغ). في هذه الحالة، تناول هذا الشاب 200 غرام من الإيثانول. وهي تعادل أكثر من 20 أو نصف من السائل (550 مل) من المشروب الروحي المقطر. الجواب (E).
5. مقارنة مع المتوقّضين عن شرب الكحول، فإن الأشخاص الذين يستهلكون كميات نظامية من الإيثانول (يشربون مرة أو مرتين باليوم) قد تبين أنه لديهم نقص خطورة مرض الشريان الإكليلي. والاستعمال المزمن للإيثانول هو عامل خطورة في اعتبارات أخرى مدونة. الجواب (B).
6. إن عدم التنطيط السلوكي في من الملامح المبكرة للانسماء وينجم عن الإيثانول وأكثر المشروبات الكحولية ولكن لا ينجم عن تناول المحلول المذيب hexane، سوء الوظيفة العينية والتي تشمل الرؤية رؤياً مضاعفة هي أيضاً شائعة في التسمم بالكحول، ولكن الشكاية من ظهور بقع بيضاء مفاجئة في الرؤية أو عاصفة الثلج تقترح التسمم بالميثانول. في بعض الحالات. فإن رائحة الفورم الدهيد تكون موجودة في تنفس المريض. يجب تقييم مستوى الميثانول في الدم عند هذا المريض حالاً أمكن ذلك. الجواب (E).
7. في كل حالات التسمم من الأهمية بمكان تقييم وجود كفاية تنفسية. قد يحتاج إلى البكريونات لمعالجة الأحماض الاستقلابية. عند المرضى الذين لديهم شك بالتسمم بالميثانول، غالباً ما يعطوا الإيثانول (10٪) وريدياً قبل التشخيص المخبري وذلك لحصر تشكل المنتجات السامة من مستقبل الميثانول المحضّر للـ ADH. زيادة مستويات الميثانول كما هو شوق 50 ملغ/دل يعتبر استجابة مطلق التخلل الدموي. لا يرتبط الفقم الفعال مع المركبات الكحولية. الجواب (B).
8. الجملة الأنزيمية المؤكسدة للإيثانول (MEOS) تصبح هامة في استقلاب الإيثانول عند يتجاوز تركيزه الدموي 100 ملغ/دل. يزيد التعرض المزمن للإيثانول من فعالية MEOS وهذا قد يساهم في التحمل الاستقلابي. لا تتبدل فعالية الأنزيمات الأخرى المسؤولة عن استقلاب الإيثانول في الاستعمال المزمن له. يحرض الإيثانول تشكل أنواع معينة من السيوكروم P450 إذا استعمل بشكل نظامي. الجواب (C).
9. يعاني المريض من أعراض متلازمة المسحب الناجمة عن الاعتماد الفيزيائي للإيثانول. قد تكون الاختلاجات محتملة. ومن غير الملائم تركيز المريض بالفينوثيازينات مثل كلوربرومازين. يعطي التيامين عادة لمعكسة أعراض متلازمة كورساكوف وورينكه. ولكن لا يخفف أعراض متلازمة المسحب. لا يمتلك buspirone و nalrexone قيمة في التسبب الماثل لمتلازمة سحب الكحول. يشتكي المريض بالفعل من هذيان ارتعاشي. الجواب (B).

10. إن الانتباه للعاجات الغذائية لا يحصى بشكل كامل من أذية الأجهزة العضوية التي تحدث في سياق الإساءة المزمنة لاستعمال الكحول. إن الإناث أكثر استعداداً للانسجام الكبدي من الذكور، والتثبيط التنفسي هو عرض من فرط جرعة الإيثانول وليس سحبه. وإن naltrexone هو معاكس للمستقبل الأفيوني. وقد يكون ذو قيمة عند بعض المرضى لانقاصه شدة الحاجة والجاذبية تجاه الإيثانول. (الجواب (C)).
11. يسبب الاستعمال المزمن للإيثانول تحريض الأنزيمات السيتوكروم P450 المسؤولة عن تحويل acetaminophen إلى مستقلب سام. هذا يفسر زيادة السمية الكبدية للمركبات الكحولية عند تناول جرعة مفرطة من acetaminophen. (الجواب (D)).
12. يلعب أنزيم بيروكسيدات ديهيدروجيناز دوراً هاماً في استقلاب القدرة ليعطي ATP، مستخدماً النيامين بيروكسيدات كعامل مساعد في هذا التفاعل. في حال عوز النيامين، تنقص فعالية بيروكسيدات ديهيدروجيناز مضاعفة بذلك تشكل ATP. (الجواب (E)).

جواب مهارة الحفظية: نصف العمر النحوي الإطراحي

(انظر الفصل 1)

سوف لن تعطي مصادر المعلومات الدوائية بيانات عن نصف العمر الإطراحي للإيثانول، لأن هذه الحالة من الدواء ليست ثابتة. إن استقلاب الإيثانول يتبع الحرائك نموذج صفر لأن الدواء يستقلب بنسبة ثابتة دون أن يتأثر بتركيزه الدموي (انظر الفصل 3). العلامة الحرائكية بين نصف العمر الإطراحي، حجم التوزع والتصفية تعلى كالآتي:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

هذه العلاقة ليست ممكنة التطبيق في حالة الإيثانول. نسبة استقلابه ثابتة ولكن تصفيته تتناقص مع ازدياد مستواه في الدم. يتبع الغارثيم الحسابي للمستوى الدموي للإيثانول مقابل انزمن خط. مستقيم (ليس تناقص أسّي).

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين الأدوية الرئيسية في الصراع الجزئي، المعمم المقوي الارتجاعي، الفيبروية، الارتجاعي العضلي والحالة الصرعية.
- تحديد آليات تأثير الأدوية المضادة للصراع.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثير غير المرغوبة الرئيسية للأدوية المضادة للصراع.

- تحديد الأدوية المضادة للصرع الجديدة وخصائصها الهامة.
- وصف العوامل التي يجب اعتبارها عند ضبط جرعة الدواء المضاد للصرع.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 24-1: تعاريف حالات الصرع.

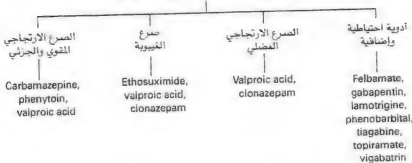
| المصطلح | التعريف |
|-------------------------------|--|
| الصرع | حوادث محدودة من سوء وظيفة الدماغ تتجم من انفراغ شحنات شاذة من العصبونات الدماغية |
| الصرع الجزئي البسيط | يحافظ على الوعي، تظاهرات مختلفة من الرقص الاختلاجي، تشوش حسي، أعراض نفسية (تبيه الإدراك الحسي إلهاسات توجهات، تغيرات وجدانية) وسوء الوظيفة الذاتية |
| الصرع الجزئي المركب | يسبق بضعف الوعي، ويتدافق أو يتبع بأعراض نفسية |
| الصرع المقوي الارتجاجي المعمم | طور مقوي (أقل من 1 دقيقة) يشتمل على فقدان وعي مفاجئ، صلاية عضلية، وتوقف تنفس، طور ارتجاجي (2-3 دقيقة) يشتمل على تقنصات عضلات الجسم مع عض على اللسان أو الشفة، مع سلسل يولي أو برازي (يدعى سابقاً الداء الكبير) |
| صرع الغيبوبة المعممة | ضعف الوعي (ذو بدء مفاجئ غالباً وقصير) مع سلوك تلقائي، فقد مقوية الوضعية، سلسل يولي، تبدأ بالطفولة (يدعى سابقاً بالداء الصغير) وغالباً يتوقف بعمر 20 عاماً |
| الحالة الصرعية | سلسلة من النوب الصرعية (عادة ارتجاجية عضلية) دون عودة الوعي بين الهجمات، وهي حالة استماتة مهددة للحياة |
| الصرع الارتجاجي العضلي | تقنصات عضلية ارتجاجية مفردة أو متتدة |

مفاهيم

A. تصنيف: يتكون الصرع من مجموعة من المتلازمات الزمنية التي تشمل الصرع المتكرر مثل فترات محددة من انفراغ شحنات شاذة من العصبونات الدماغية (انظر الجدول 24-1). تشابه العديد من الأدوية المضادة للصرع بالنسبة والتي تشمل hydantoin (مثل Phenytoin)، barbiturates (مثل الـ Phenobarbital)، succinimide (مثل ethosuximide). هناك عدة مجموعات غير متشابهة وتضم مركبان من ثلاثية الحلقة: carbamazepine و Valproic acid، حمض الكاربوكسيليك، benzodiazepines (مثل Diazepam، clonazepam)، acetaminophen، مشتقات الغابا (مثل gabapentin، Vigabatrin)، lamotrigine، فليل تريزين و topiramate وهو مركب وحيد السكراتيد. إن مجموعات الأدوية المضادة للصرع ذات اصطفاكية في تأثيراتها العلاجية حسب نوع الحالة الصرعية.

B. الحرائك الفارماكولوجية: تستعمل الأدوية المضادة للصرع بشكل عام لفترات طويلة من الزمن، ومن المهم الأخذ بالاعتبار حرائكها الفارماكولوجية وذلك لتقادي السمية والتداخلات الدوائية. إن قياس التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية (مثل Phenytoin) والتصفية عند بعض الأفراد المرضى فقد يكون من الضروري لتحقيق

الأدوية المستعملة في الاضطرابات الصرعية



الشكل 24-1: مجموعات الأدوية المضادة للصرع.

المعالجة المثالية. تمتص الأدوية المضادة للصرع بشكل عام بشكل جيد عن طريق الفم وهي ذات جاهزية حيوية جيدة. تستقلب غالبيتها بواسطة الأنزيمات الكبدية، وفي بعض الحالات (مثل Primidone و Trimethadone) تتشكل مستقلبات فعالة.

يعتبر التداخل على مستوى الحرائك الفارماكولوجية شائع الحدوث في هذه المجموعة من الأدوية. يتواجد أدوية تثبط استقلاب الأدوية الصرعية أو تزيحها عن الارتباط مع بروتينات البلازما، مما يؤدي لزيادة التراكيز البلاسمية للأدوية المضادة للصرع وقد تصل إلى مستويات سمية. ولكن أيضاً هناك أدوية تحرض الأنزيمات الاستقلابية الدوائية الكبدية (مثل rifampin) قد ينجم عن مشاركتها تراكيز بلاسمية للأدوية المضادة للصرع غير كافية للسيطرة على النوب الصرعية.

3. **Phenytoin**: تختلف الجاهزية الحيوية الفينيتوين عند إعطائه شعوباً بسبب اختلاف الاستقلاب بالعبور الأولي. استقلاب الفينيتوين غير خطي، تتبدل الحرائك الأطراحية من حرائك النمط الأول إلى حرائك النمط صفر عند إعطائه بجرعات متوسطة إلى عالية. يرتبط الدواء بشدة ببروتينات البلازما (89-97%). والمستويات الحرة (غير المرتبطة) من الفينيتوين تزداد بشكل عابر بالأدوية التي تنافسها على مواقع الارتباط (مثل sulfonamides و valproic acid). يتميز استقلاب الفينيتوين بوجود حالات الاستقلاب الكبدي (مثل Phenobarbital و rifampin) ويثبط استقلابه بأدوية أخرى (مثل Cimetidine و Isoniazid). **Fosphenytoin** هو عبارة عن طليعة دواء منحل بالماء من الفينيتوين يستعمل عن طريق الحقن.

2. **Carbamazepine**: يحرض الكاربامازين شكل الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء والتي بدورها تزيد استقلاب الدواء نفسه وقد تزيد تصفية العديد من الأدوية المضادة للصرع الأخرى. يمكن تثبيط الاستقلاب الكاربامازين بواسطة أدوية أخرى (مثل Propoxyphene و valproic acid).

3. **Valproic acid**: ينافس الفينيتوين على الارتباط ببروتينات البلازما بالإضافة لأنه يثبط استقلاب الفينيتوين. الفينوباربيتال، واللاموتريجين. يؤدي التحول الكبدي الحيوي لحمض الفالبروات إلى تشكل مستقلب سام للخلية الكبدية.

4. أدوية جديدة: **vigabatrin** و **Gabapentin** يطرحان عن طريق الكلية بشكل كبير دون تبدل. **Lamotrigine** يطرح عن طريق الارتباط بالحمض الفليكوروني، **Topiramate**: يخضع للاستقلاب الكبد والأطراح البولي.

C. **آليات التأثير**: إن التأثير العام للأدوية المضادة للصرع هو تثبيط كينونات العمل المتكررة في البؤر الصرعية الدماغية. تختلف الآليات المتبعة لتحقيق ذلك. بعض الأدوية تمتلك آليات متعددة قد تساهم في فعاليتها كمضادة للصرع. بعض الآليات المعروفة موصوفة أدناه.

1. **حصر أقتية الصوديوم**: إن كلا من **Carbamazepine**، **phenytoin** و **lamotrigine** ضمن التراكيز العلاجية تحصر أقتية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج في الأغشية العصبية. يعتمد هذا التأثير على معدل السرعة (مثل أعناده على تواتر انقراض الشحنات العصبية) ويؤدي إلى تعطيل قناة الصوديوم الشاردية وفترة العصبية العصبية. يمتلك **Phenobarbital** و **valproic acid** تأثير مشابه عند إعطاهما جرعات عالية.

2. **مواقع التأثير المرتبطة بالـ GABA**: كما وصف في الفصل 22، تتداخل البنزوديازيبينات مع مستقبلات نوعية على مركب الجزيئي الكبير قناة الكلور الشاردية. مستقبل $GABA_A$. يتواجد البنزوديازيبينات يزداد تواتر فتح أقتية الكلور وبالتالي تسهل هذه الأدوية التأثير التثبيطي للغابا، يسهل الفينوباربيتال والباربيورات الأخرى التأثيرات التثبيطية للغابا ولكنها تتدخل مع مستقبلات مختلفة في قناة الكلور الشاردية مما ينجم عنه زيادة مدة فتح قناة الكلور الشاردية.

إن أنزيم الغابا ترانس أميناز هو أنزيم هام مسؤول عن إنهاء تأثير الغابا. يتعطّل هذا الأنزيم بشكل غير عكوسي بالتراكيز البلاسمية العلاجية لـ **vigabatrin** ويمكن أن تثبط بالتراكيز العالية من الـ **Valproic acid**. يفترض أن يعزز تثبيط الغابا ترانس أميناز تأثيرات الغابا في الأماكن الشبكية، يثبط الـ **Tiagabine** نواقل الغابا في الثورنات والدبق العصبي. **Gabapentin** هو مشابه بيوي للغابا، ولكن لا يفعل مستقبلات الغابا مباشرة وآلية تأثير كمضاد للصرع غير واضحة.

3. **حصر أقتية الكالسيوم**: يثبط الـ **Ethosuximide** أقتية الكالسيوم العابرة (Type) خاصة في العصبونات الهادية التي تعمل على استحداث انقراض شحنات قشرية نظمية. وقد ذكر تأثير مشابه لـ **Valproic acid**.

4. **آليات أخرى**: بالإضافة لتأثير **Valproic acid** على أقتية الكالسيوم، فهي تعمل أيضاً على إحداث فرط استقطاب في الغشاء العصبي، وقد يكون ذلك ناجم عن تعزيز نفوذية أقتية البوتاسيوم. كذلك بالنسبة للفينوباربيتال هو يمتلك بالإضافة لتأثيره على أقتية الصوديوم فهو يؤثر كعكاس لمستقبلات الفلوتامات. ويبدو أن **topiramate** يحصر أقتية الصوديوم ويعزز تأثيرات الغابا وربما يحصر مستقبلات الفلوتامات.

جدول 2-1: الآثار الجانبية الشائعة ومضاعفات استخدام الأدوية المضادة للصرع

| اسم الدواء | الآثار الجانبية الشائعة |
|---------------|-----------------------------|
| Phenytoin | تورم، طفح، اضطراب |
| Carbamazepine | تورم، طفح، اضطراب |
| Ethosuximide | اضطراب في المعدة، قيء، غثاء |
| Felbamate | تورم، طفح، اضطراب |
| Clobazepam | تورم، طفح، اضطراب |
| Lamotrigine | تورم، طفح، اضطراب |
| Phenobarbital | تورم، طفح، اضطراب |
| Phenytoin | تورم، طفح، اضطراب |
| Topiramate | تورم، طفح، اضطراب |
| Valproic acid | تورم، طفح، اضطراب |
| Vigabatrin | تورم، طفح، اضطراب |

(تورم ميكانيكية، وتدهور الفيرين العوائي)، وربما يمتص، Lamotrigine في حالة فرط جرعة

الفيروكس، Lamotrigine

3. السمية المحددة للمادة: حدوث سمية كلوية حادة Valproic acid، وتكون ذات خطورة أكبر عند الأطفال أقل من سنتين، والمرضى الذين يتناولون أدوية متعددة مع زيادة للصرع. وقد سبب Lamotrigine انقذاعات جلدية وتقلبات في وظائف الكلى أو متلازمة انحلال الدم الغشائية (تورم، طفح، اضطراب). يكون الأطفال معرضين لخطر الإصابة (1-2٪ حدوث) خاصة إذا كانوا يتناولون Valproic acid، لقد حددت التقارير حدوث فقر الدم اللا مصطنع وفقر الدم الكلي الذي يحدث لدى المرضى felbamate للحالات الصرعية الحادة الشديدة.

4. السموم: يجب سحب الأدوية المضادة للصرع تدريجياً لتفادي ازدياد تواتر وشدة الصرع. عموماً، سحب الأدوية المضادة للصرع الفعالة هو أكثر مسؤولية من سحب الأدوية المستعملة في الصرع الجزئي والنمط القشري الأرتاجي.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر مهمة تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، والمعرفة الجيدة لميزات الفئادرات الرئيسية وتمييزها عن الأدوية الرئيسية وتمييزها عن بعضها البعض، يجب تمييز العوامل الهامة الأخرى إلى أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | المشاكل الرئيسية | مواضع أخرى مهمة |
|-----------------|---|------------------|------------------------|
| Barbiturates | Phenobarbital | Primidone | Metharbital |
| Benzodiazepines | Clobazepam | Lorazepam | Clonazepam, nitrazepam |
| Carbamazepine | Valproic acid | Sodium valproate | |
| Hydantoins | Phenytoin | Phenylethynyl | Mephentoin |
| Succinimides | Ethosuximide | Phenacemide | |
| Tricyclics | Carbamazepine | Carbamazepine | Carbamazepine |
| New agents | Felbamate, clobazepam, lamotrigine, tiagabine, topiramate, vigabatrin | | |

الأسئلة

التوجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو غير متممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر الحرف المناسب من

مجموعة الإجابات أو المتممات حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. امرأة عمرها 26 عاماً ظهر لديها اضطراب صرعي تميز بتقلصات متكررة في عضلات اليد اليمنى ثم امتدت إلى الذراع اليمنى وإلى الجانب الأيمن من الوجه (المشية الجاكسونية). لم يضمف الوعي والهجمات عادة تدوم لدقيقة أو اثنتين، أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تكون مفيدة في معالجة هذه المريضة.

(A) Carbamazepine
(B) Ethosuximide
(C) Lamotrigine
(D) Phenytoin
(E) Primidone

2. طفل عمره 9 سنوات لديه صعوبات التعلم في المدرسة، لديه فترات من نقص الوعي ورفرفة حواجب العين والتي تحدث بتواتر كل 5-10 دقيقة. أظهرت دراسة EEG وجود بسيط لذرى من 3-HZ spike وموجات انقراض شحنتان ظهرت متزامنة في جميع المساري. أي من الأدوية التالية سوف تكون مفيدة ولكن سلبيتها أنها

تسبب توكين وتحمل؟
(A) Clonazepam
(B) Diazepam
(C) Ethosuximide
(D) Phenobarbital
(E) Valproic acid

3. أي من العبارات التالية حول آليات تأثير الأدوية المضادة للاختلاج خاطئة؟

(A) يسهل الديازيبام الأفعال التثبيطية بتوسط الغابا
(B) يحصر الإيثوسكسيميد اصطفائياً أقتية البوتاسيوم الشاردية في التورونات المهادية
(C) يمتلك الفينوباربيتال أفعلاً متعددة، تشمل تعزيز فعل الغابا، ومعاكسة لمستقبلات الفلوتامات وحاصر لأقتية الصوديوم الشاردية

(D) يطيل الفينيتوين من حالة التعطيل في أقتية الصوديوم الشاردية
(E) يزيد الـ vigabatrin من مستويات الغابا الدماغية

4. أي من الأدوية التالية المضادة للصرع هي أكثر احتمالاً بأن تزيد التركيز البلازمي للأدوية الأخرى المشتركة؟

(A) Carbamazepine
(B) Diazepam
(C) Phenobarbital
(D) Phenytoin
(E) Valproic acid

- العبارات 5-6: تعاني امرأة تعمل مبرمجة كمبيوتر شابة من نفضات عضلية ارتجاجية بدون علامات عصبية مرضية. لا توجد قصة صرع معمم ارتجاجي مقوي. فإنك سوف تعتمد المعالجة الدوائية لهذه المريضة:

5. إذا كان الصرع مسيطر عليها بشكل مجدي دون تركين زائد، فإن الدواء الأكثر ملاءمة هو:

(A) Acetazolamide
(B) Carbamazepine
(C) Clonazepam
(D) Valproic acid
(E) Vigabatrin

6. لتدبير هذه المريضة بالدواء الأكثر ملاءمة، أي من الاعتبارات التالية هي أقل أهمية؟

(A) إن الألم البلطني وحس الحرقه هي تأثيرات غير مرغوبة محتملة
(B) يجب مراقبة الأنزيمات الكبدية.

(C) يجب فحص المنعكسات الوترية العميقة كل 2-3 أشهر

(D) يجب أن تشمل بطيئيتها مباشرة إذا أصبحت حاملاً

(E) يجب أن تتقادي المريضة الباربيتورات

7. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالحرثاء الفارماكولوجية للأدوية المضادة للصرع هي صحيحة؟
 (A) يتبع الفينيتوين بالجرعات العالية الحرثاء من النموذج الأول
 (B) قد يزيد حمض الفالبروات من الفعالية الكبدية لـ ALa synthase ومن تركيب البورفيرين
 (C) إن إعطاء الفينيتوين للمرضى على برامج علاجية من المتأدبون سوف يؤدي لأمراض حرط الجرعة الدوائية للأفيونات بما فيها التثبيط التفسمي
 (D) على الرغم من أن الإيثوسكسيميد نصف عمره حوالي 40 ساعة، فإنه يعطى عادة مرتين باليوم
 (E) قد تنقص المعالجة بالـ Vigabatrin من تأثيرات موانع الحمل الفموية
8. إن المعالجة الزمنية للصلالات الصرعية، تشمل التأثيرات غير المرغوبة للدواء خصوبة ملامح الوجه، شعرائية، ضخامة لثوية وتلين عظام
 Carbamazepine (A)
 Ethosuximide (B)
 Gabapentin (C)
 Phenytoin (D)
 Valproic acid (E)
9. أي من العبارات التالية حول Vigabatrin هو صحيح؟
 (A) يحصر عود التقاط الغابا
 (B) هو الدواء المفضل في صرع القبيوية
 (C) من المثبت أنه مشوه عند الإنسان
 (D) قد يسبب اضطرابات جلدية مهددة للحياة
 (E) نقص الساحة البصرية عند أكثر من ثلث المرضى
10. قد يسبب سحب الأدوية المضادة للصرع ازدياد تواتر النوب الصرعية وشدها، إن سحب الدواء أقل احتمالاً أن يكون مشكلة .
 Clonazepam (A)
 Diazepam (B)
 Ethosuximide (C)
 Phenobarbital (D)
 Phenytoin (E)
11. تعاني أثنى مريضة من اضطراب وجداني ثنائي القطب عولجت بالليثيوم، إذا أصبحت حاملاً . أي من الأدوية التالية من المحتمل أن تكون مفيدة في اضطراب الوجداني ثنائي القطب وذات تأثيرات قليلة كمسببة للأجنة؟
 Carbamazepine (A)
 Clonazepam (B)
 Phenytoin (C)
 Valproic acid (D)
 ليس كل ما ذكر (E)
12. إن الآلية الأكثر احتمالاً التي يؤثر بها الكاربامازيبين كدواء مضاد للصرع هي:
 (A) يحصر أقتية الصوديوم الشاردية
 (B) يحصر أقتية الكالسيوم الشاردية
 (C) يميز تأثيرات الغابا على أقتية الكلور الشاردية
 (D) يماكس مستقبلات الغلوتامات
 (E) يثبط أنزيم الغابا ترانس أميناز
13. أي من العبارات التالية حول الـ Phenytoin صحيحة؟
 (A) يزيح السلفاميدات من ارتباطها ببروتينات البلازما
 (B) هو الدواء المفضل في الصرع الارتجاجي العفلي
 (C) يزداد نصف عمره الحيوي باستعماله مع الفينيتوين
 (D) ينقص الإيزونيازيد (INH) من مستويات الثبات البلازمي للفينيتوين.
 (E) قد تحدث السمية بازدياد قليل في الجرعة
14. يعاني مريض شاب من اضطراب صرعي يتميز بصلاية مقوية في الأطراف تدوم 15-30 ثانية مع رجفان متطور إلى حركات نفضية شديدة في الجسم، يدوم الطور الارتجاجي 1-2 دقيقة يترك المريض بحالة ذهول. إن الدواء المفضل للمعالجة المزمنة لدى هذا المريض هو:
 Clonazepam (A)
 Ethosuximide (B)
 Fosphenytoin (C)
 Lamotrigine (D)
 Valproic acid (E)

توجيهات (المبارت 15-18): تتبني هذه القصة المرضية بعدة أسئلة ذات إجابات قصيرة. بعد قراءة هذه الحالة. دون الإجابات باختصار (1-3 جمل) بناءً على المعلومات المقدمة في الفصول السابقة. ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في قسم الإجابات.

قبلت امرأة عمرها 18 سنة للتقييم العلاجي كونها تعاني من هجمات متكررة من صرع الغيبوبة مترافقة مع تلقائية صغرى. كان لدى المريضة قصة معالجة غير ناجحة باستعمال الإيثوسكسيميد. تخطيط الدماغ الكهربائي أبدى *spike* وموجات مركبة متقطعة من انفراغ الشحنات الصدمية اليسرى. بدء العلاج باستعمال فالبروات الصوديوم والكاربامازين. بدراسة تخطيط الدماغ الكهربائي المتواصل لمدة 24 ساعة أظهر وجود 71 هجمة غيبوبة. إن زيادة جرعة الفالبروات من 1200-2400 ملغ/يوم تتوافق مع نقص هام ولكنه عابر في تواتر الغيبوبة. وكان وسطي: التركيز البلازمي لحمض الفالبروات في ذلك الوقت 81 ملغ/ل (109 ملغ/ل التركيز الأعلى. 36 ملغ/ل التركيز الأدنى)، وذلك بإعطاء مرتين باليوم. إن السحب البطيء للكاربامازين نجم عنه تناقص في عدد الهجمات السريرية والتخطيطية الدماغية الكهربائية. وإن إضافة الإيثوسكسيميد 1000 ملغ/يوم أدى لاختفاء كل النوب الشبكية. وكان وسطي التركيز البلازمي للإيثوسكسيميد 70 ملغ/ل.

بعد ستة أشهر تم محاولة إنقاص جرعة الفالبروات، لتصبح مرتين باليوم 300 ملغ (600 ملغ/يوم كلياً)، انخفض التركيز البلازمي إلى 34 ملغ/ل. وكان هناك عودة مفاجئة الصرعية. ولكنها تناقصت عندما أعيدت جرعة الفالبروات إلى 2400 ملغ/يوم. وبالتابعة لمدة ثمانية أشهر لاحقة تبين وجود استجابة جيدة.

15. ما هو سبب المعالجة البديلة للكاربامازين؟ وما هو الدواء الذي سحب فيما بعد؟
16. لماذا تم قياس المستويات الدموية للأدوية عدة مرات خلال اليوم؟
17. ما هي مخاطر المعالجة بالإيثوسكسيميد مع صيديوم فالبروات؟
18. ما هي الأدوية البديلة الممكنة في تدبير صرع الغيبوبة؟ وما هي التأثيرات غير المرغوبة للأدوية الاحتياطية؟

الأحوية

1. يمكن أن تتظاهر نوب الصرع أنجرثي البسيط بالخصائص المرضية عند هذا المريض (المشية الجاكسونية) تنجم عن انفراغ شحنات صرعية متقطعة في القشر الحركي للجانب المقابل. تقيد الأدوية التالية: *phenytoin, carbamazepine, Primidone, lamotrigine* في الصرع الجزئي. ولا تقيد السيكلوسيميد (الإيثوسكسيميد، والفين سوكسيميد) في الصرع الجزئي. والمعمم المتري الارتجاجي. الجواب هو (B).
2. ثلاثة من الأدوية المدونة تقيد في حالات صرع الغيبوبة. ويعتبر كلاً من الإيثوسكسيميد والفالبروات غير مرتكبان ولا يبيدان ظاهرة التحمل الفعالية المضادة للصرع. يفيد الكلونازيبام في هذا النوع من الصرع ولكنه يستلك تأثيرات مثبطة للمعدة العصبية المركزية، ويبيدي ظاهرة التحمل بالاستعمال المزمن. والجرعات العالية منه تعرض للاعتماد كما هي حال معظم البنزوديازيبينات. الجواب (A).
3. على الرغم من أن الآلية غير مفهومة تماماً، يعتقد أن الإيثوسكسيميد يحصر أكتية الكالسيوم نموذج (T) في العصبيونات المهادية. ولا يحصر أكتية البوتاسيوم الشاردية، والتي تنجم عنها في حال زيادة في التثبيبه العصبي (أكثر منها نقصان). الجواب (B).
4. إن الاستعمال المزمن لمضادات الاختلاج مثل الباربيتورات، والكاربامازين والفينيتوين يحرض الأنزيمات الاستقلابية الكبدية الدوائية. وقد يؤدي هذا التأثير إلى نقص التركيز البلازمي للأدوية الأخرى المستعملة بنفس الوقت. ولكن حمض الفالبروات والذي هو مثبط للاستقلاب الدوائي، يمكن أن يزيد من التراكيز البلازمية للعديد من الأدوية بما فيها الكاربامازين اللا موترجين والفينوباريبتال والفينيتوين. لا تمتلك البنزوديازيبينات تأثيراً على استقلاب الأدوية الأخرى. الجواب (E).
5. يعتبر حمض الفالبروات الدواء التوعبي والمفيد في المتلازمات الارتجاجية العنظمية ويعتبر الدواء المفضل كونه غير مركن. بينما يعتبر الكلونازيبام الدواء الاحتياطي، حيث أن الجرعات العالية المطلوبة منه تسبب نغاس زائد. إن بقية الأدوية المدونة الأخرى لا تعتبر مفيدة. من النادر استعمال الأسيتوزولاميد في حالات الصرع كونه يبيدي ظاهرة التحمل بسرعة، ولكن قد يفيد هذا الدواء عند النساء اللواتي يعانين من الصرع خلال زمن الدورة الشهرية. الجواب (D).

6. غالباً ما يسبب حمض الفالبروات اضطرابات هضمية وسمية كبدية فعالة. وإن استعمال هذا الدواء أثناء الحمل يترافق بتشوهات جنينية، (تشوهات الأنبوب العصبي). يثبط الفالبروات استقلاب الباربيتورات، مما قد ينجم عنه تثبيط زائد لـ CNS إذا تراكب إعطاهما معاً. يترافق الاستعمال المزمن للفينيتوين مع اعتلال الأعصاب المحيطية يتظاهر بضعف الانعكسات العميقة في الأطراف السفلية. الجواب (C).
7. يعتبر مراقبة التركيز البلازمي للفينيتوين عامل حاسم في تحديد الجرعة المؤثرة علاجياً، خاصة لأن الدواء يتعرض للاطراح الحركي غير الخطي بجرعاته العالية. لا يمتلك حمض الفالبروات أي تأثير على تركيب البورفيرين. إن الفعالية المحرصة للأنزيمات التي يتمتع بها الفينيتوين أدت لظهور أعراض سحب الميثادون، ربما يكون ذلك ناجم عن ازدياد نسبة استقلاب الميثادون. لا يؤثر الـ Vigabatrin على استقلاب مواقع الحمل الفموية كونه لا يحرض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء. إن إعطاء جرعتين من الإيثوسكسيميد يومياً في طريقة شائعة لأنه ينقص من شدة الاضطراب الهضمية غير المرغوبة. الجواب (D).
8. تشمل التأثيرات غير المرغوبة للفينيتوين الرؤية وازدواجية الرؤية والهرع «رنج» وقد يسبب استعماله المزمن شذوذ في استقلاب الفيتامين D وخشونة ملامح الوجه. وتحدث أيضاً فرط نمو اللثة وشعرانية عند غالبية المرضى. الجواب (D).
9. يثبط الـ Vigabatrin أنزيم الغابا ترانس أميناز، ولا يحصر الناقل في آليات عود التقاط الغابا. استعمال هذا الدواء في الصرع الجزئي ولكن يترافق استعماله المديد مع نقص الساحة البصرية وهو اضطراب قابل للعودة عند 30% من المرضى. ولهذا السبب، يعتبر هذا الدواء احتياطي لمعالجة المرضى المعنفين على الأدوية القياسية. الجواب (E).
10. يوجد مشكلتان فيما يتعلق بسحب الأدوية المضادة للصرع، الأولى هي التأثيرات الناجمة عن السحب نفسها، والثانية الحاجة لمراقبة تثبيط النوب الصرعية. إن إنقاص الجرعة التدريجي هو عامل هام في سحب الدواء المضاد للصرع، وكقاعدة فإن سحب الدواء المستعمل في صرع الفيبوية هو أسهل من سحب الأدوية المستعملة في الصرع الجزئي والصرع الارتجاجي القوي. ويشير سحب الدواء أكثر صعوبة عند المرضى المعالجين بالباربيتورات والبنزوديازيبينات. الجواب (C).
11. يمتلك العديد من الأدوية المضادة للصرع بعض التأثير في الاضطراب الوجداني ثنائي القطب. من الأدوية المدونة، لا يبدي الكولونايزام تأثيرات مشوهة وهو الدواء الأكثر أماناً خلال الحمل. الجواب (B).
12. تعتبر آلية تأثير الكاربامازيبين مشابهة للفينيتوين، يحصر أكتية الصوديوم الشاردية، يحصر الإيثوسكسيميد أكتية الكالسيوم، تسهل كلاً عن البنزوديازيبينات والباربيتورات التأثيرات المثبطة للغابا. قد يحصر Topiramate مستقبل الغلوتامات، ويثبط Vigabatrin استقلاب الغابا. الجواب (A).
13. تمتلك السلفاميدات ألفة عالية للارتباط ببروتينات البلازما وتزيد الفينيتوين من واقع ارتباطه، فتزيد بذلك من الجزء الحر من الدواء في البلازما. ينجم عن تحريض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء بالفينيتوين نقصان نصف العمر الحيوي للفينيتوين، ويزيد الإيثوسكسيميد من المستويات البلازمية للفينيتوين بتثبيط هذه الأنزيمات، بسبب أن الحرائك الاطراحية للفينيتوين تعتمد على الجرعة، فقد تحدث بعض السمية بزيادة بسيطة فقط في الجرعة. الجواب (E).
14. يعاني هذا المريض من صرع معمم ارتجاجي قوي. تؤثر العديد من الأدوية في هذه الحالات الصرعية، بما فيها الكاربامازيبين. الفينيتوين والكاربامازيبين وحمض الفالبروات، لا يفيد الكالونازيبام والإيثوسكسيميد. يفيد الـ Lamotrigine كدواء إضافي في تدبير الصرع الجزئي. ويتوفر Fosphenytoin كمركب فينيتوين أكثر انحلالاً بالماء، للإعطاء بالطريق الخلالي في تدبير الحالة الصرعية. الجواب (E).
15. ومن المحتمل أن الكاربامازيبين قد استعمل في بدء العلاج للوقاية من التقلبات (الصرع الجزئي المركب) والذي يعتبر جزء من المخطط العلاجي للمريض. ويعتبر الكاربامازيبين الدواء المفضل في هذا النوع من الصرع. وعندما تبدو هذه النوب الصرعية أقل تواتراً عند هذا المريض، يسحب هذا الدواء. وقد أثبتت التقارير أن الكاربامازيبين يجعل صرع الفيبوية (الارتجاجي العضلي) أكثر سوءاً.
16. تعتبر مراقبة التراكمات الدوائية من الأمور الهامة في تدبير الصرع وذلك لأن غالبية أدوية الصرع ذات شامش علاجي ضيق. إن المستويات المؤثرة لحمض الفالبروات والإيثوسكسيميد هي 50-100 ملغ/ل. وقد كانت المستويات الدوائية لكلا الدواءين ضمن المدى المؤثر المدي عندما كانت المريضة تتناول جرعة عالية من الفالبروات. وعندما تم إنقاص جرعة الفالبروات إلى 600 ملغ/يوم. نقص التركيز البلازمي لأقل من المدى المؤثر الأولي مما أدى لعود حدوث الصرع.
17. يترافق الإيثوسكسيميد مع نسبة حدوث قليلة جداً في التأثيرات الجانبية الخطيرة. ولكن من تأثيراته الشائعة حدوث تخفريش معدني، نفاث، وآثار مزعجة للجلطة العصبية المركزية. يحدث الفالبروات أذية جديدة خطيرة بنسبة قليلة ولكنها هامة لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكبدية.

يعتبر حمض الفالبروات مضاد استقطاب عند المرأة الحامل كونه يسبب الشوك المشقوق عند الرضيع لأمهات يتناولون هذا الدواء. قد يثبط حمض الفالبروات الاستقلاب الكبدي للأدوية المضادة للاختلاج الأخرى، والتي تشمل الكاربامازين، Lamotrigine والفينيتوين.

18. تشمل الأدوية البديلة في تدبير صرع الفيبوية الـ Lamotrigine و Colnazepam. يعتبر الكلونازيبام أقل تأثيراً من الإيثوسكسيميد أو حمض الفالبروات، ويؤدي ظاهرة التحمل بسرعة وتسبب جرعاته المستعملة نعاساً، وإلحاح ورشح. يمتلك Lamotrigine فعالية في صرع الفيبوية كذلك في الصرع الجزئي والمعمم. ومن التظاهرات السمية المميزة له هو إحداثه لاضطراب جلدية مهددة للحياة مثل متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة التخريري السمي.

إجابات المهارة الحفظية: تأثيرات الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي

(انظر الفصل 14)

1. هناك تشابه وثيق في بنية ووظيفة أقتية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج ما بين الأعصاب والخلايا القلبية. فإن الأدوية التي تبدي تأثيرات مضادة للصرع من خلال حصرها لأقتية الصوديوم في الجملعة العصبية المركزية تمتلك تأثيرات مشابهة فعالة في القلب. إن تأخر عود نشاط أقتية الصوديوم المعطلة يبطئ من الطور المرتفع من كيون العمل في الآليات المعتمدة على شوارد الصوديوم وهذه هي خصائص المجموعة الأولى من الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبية. بشكل نظري، فإن الأدوية المضادة للصرع والتي تحصر أقتية الكالسيوم الشاردية قد تمتلك أيضاً خصائص مشابهة للمجموعة الرابعة من أدوية اضطراب النظم القلبي.
2. بشكل عملي فإن الفينيتوين هو الدواء المضاد للصرع الوحيد المستخدم في اضطراب النظم القلبي، والذي يمتلك خصائص مشابهة للمجموعة IB من أدوية اضطراب النظم القلبي. وقد استعمل الفينيتوين في اضطرابات النظم القلبي الناجمة عن فرط جرعة الفليكوزيدات القلبية وكذلك في اضطرابات النظم البطيئة غير المستجيبة على الليدوكائين.

25

التخدير العام

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تحديد العوامل المخدرة الانشاقية الرئيسية ووصف خصائصها الفارماكودينمائية.
- وصف علاقة معامل التكافؤ: غاز للأدوية الانشاقية مع سرعة بدء تأثير المخدر وزمن زوال تأثيره.
- تدوين العوامل التي تؤثر على المصير الحيوي للأدوية الانشاقية.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والخصائص الفارماكودينمائية الرئيسية للمخدرات التي تعطى عن طريق الوريد.

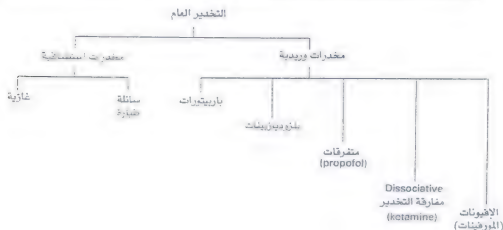
| جدول 25-1: التعاريف | |
|-------------------------------------|--|
| المصطلح | التعريف |
| التخدير المتوازن | تخدير ناتج عن استعمال مزيج من الأدوية، تشمل غالباً عوامل إنشاقية ووريدية |
| التخدير الإنشاقى | تخدير محدد بالأدوية الإنشاقية |
| التركيز السنخي الأدنى للمخلّط (MAC) | التركيز السنخي لحد ما يستعمل للوقاية من التنبية الألمي القياسي عند 2/50 من المرضى |
| التسكين | حالة ينقص فيها الوعي الألمي وتترافق أحياناً مع النساقوة. |
| التخدير العام | حالة من غياب الوعي، والتسكين، والنساقوة وارتخاء العضلات الهيكلية وفقدان المنعكسات. |

مفاهيم

A. التخدير العام: التخدير العام عبارة عن حالة تتميز بغياب الوعي، التسكين، النساقوة، ارتخاء العضلات الهيكلية وفقدان المنعكسات، والمخدرات العامة هي مواد مثبطة للجذعة العصبية المركزية تظهر تأثيراتها وتنتهي بسرعة أكبر من المنومات المركبة. تؤثر المخدرات الحديثة بسرعة أكبر وتحقق التخدير العميق بسرعة. أما بالنسبة للمخدرات القديمة والبطيئة التأثير فإن التثبيط المركزي المتطور يترافق مع ازدياد الجرعة أو مع ازدياد زمن التعرض والذي يوصف تقليدياً بمراحل التخدير:

1. التسكين: المرحلة A، يحدث فيها نقص التنبية الألمي وأحياناً النساقوة عند المريض. قد يضعف الوعي ولكن لا يزول.
2. مرحلة التهيج والإثارة: المرحلة II، مرحلة الهذيان والإثارة، تحدث النساقوة وتعزز المنعكسات ويضطرب التنفس وقد يحدث الإقياء وانقلات المصبرات.
3. التخدير الجراحي: المرحلة الثالثة، يحدث فقدان وعي المريض، تقيب المنعكسة الألمية، التنفس منتظم وسيطر على الشفط الشرياني.
4. التثبيط البصلي: المرحلة الرابعة، يعاني المريض من تثبيط شديد للجهاز التنفسي والقلبي والذي يحتاج لدعم وإنعاش ميكانيكي ودوائي.

B. بروتوكولات التخدير: يستعمل غالباً في الجراحات الصغرى التركيب الواعي حيث يشارك أدوية مخدرة وريدية مع مخدرات موضعية. بينما يستعمل عادة في الجراحات الأكبر من ذلك التخدير المتوازن الذي يتألف من أدوية تعطي وريدياً قصيرة التأثير مشتركة مع الأفيونات وأكسيد الآزوت، وفي الجراحات الرئيسية تشمل برامج التخدير استعمال أدوية وريدية تحرض على بدء التخدير والمخدرات الإنشاقية للمحافظة على التخدير وتعطى الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي لتحداث ارتخاء في العضلات (الشكل 25-1).

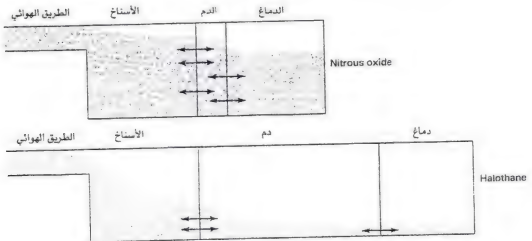


C. آليات التأثير: إن آليات تأثير الأدوية المخدرة العامة غير واضحة، ولكن هذه الأدوية عادة تزيد من عتبة التثبيط العصبي في الجعلة العصبية المركزية. وإن قوة تأثير المخدرات الإنشاقية ترتبط بقدرتها على الانحلال بالدم. من آليات التأثير المحتملة هو تأثيرها على الأقتية الشاردية بالتداخل مع الليبيدات الغشائية أو البروتينات وتأثيراتها على آليات النقل العصبي المركزي. يشكل مستقبل GABA_A موقع التأثير المستهدف الذي يرتبط مباشرة مع أقتية الكلور الشاردية. وقد تبين أن المخدرات الإنشاقية والوريدية تعمل مباشرة هذه المستقبلات أكثر من تسهيل تأثير الغابا (تشبه النومات المركبة، انظر الفصل 22). إن أعصاب الجعلة العصبية المركزية في مختلف مناطق الدماغ ذات حساسية مختلفة تجاه المخدرات العامة. يحدث تثبيط الأعصاب المسؤولة عن السبيل الألي قبل تثبيط الأعصاب في الدماغ المتوسط للتشكلات الشبكية.

المخدرات الإنشاقية:

A. التصنيف والحرانك الفارماكولوجية: تشمل المواد التي تستعمل في التخدير الإنشاقى غاز أكسيد الأزوت ومركبات الهيدروكربون الهالوجينية السائلة الطيارة (مثل sevoflurane, Isoflurane, enflurane, desflurane, halothane, methoxyflurane). إن المركبات التي تعطى على شكل غازي يكون ضغطها الجزئي أو التوتري في الهواء أو في الدم أو الأنسجة الأخرى مؤشراً لتركيزها. بما أن الضغط المقياسي للمزيج الكلي المستنشق يعادل الضغط الجوي (760 ملم زئبق على مستوى سطح البحر)، فيمكن أن يعبر عن الضغط الجزئي كنسبة مئوية. هكذا فإن 50% من أكسيد الأزوت المستنشق سوف يمتلك ضغط جزئي يعادل 380 ملم زئبق. تعتمد سرعة بدء تأثير المخدر على عدة عوامل:

1. الحلولية: إن الدواء الأسرع توازناً مع الدم هو الدواء الأسرع عبوراً للدماغ وإحداثاً للتأثيرات التخديرية. الأدوية ذات معامل الانقسام دم: غاز منخفض (مثل أكسيد الأزوت) تتوازن بسرعة أكبر من الأدوية ذات الحلولية العالية في الدم (مثل الهالوتان). كما هو موضح في الشكل (25-2)، معامل الانقسام للمخدرات الإنشاقية موضحة في الجدول 25-2.
2. الضغط الجزئي للغاز المستنشق: إن الضغط الجزئي المرتفع للغاز في الرئتين يحقق بسرعة مستويات دموية للعادة المخدرة. وقد استخدمت هذه الميزة بحيث يحقق الإعطاء البدئي للغاز تراكيز أعلى من تلك المطلوبة في المحافظة على التخدير.
3. نسبة التهوية: كلما كانت التهوية أكبر، كلما ارتفع الضغط الجزئي الدموي والسنخي بسرعة أكبر لذلك العامل كان أكثر سرعة في بدء التخدير (الشكل 25-3). يمتاز هذا التأثير بأنه يفيد في التحريض



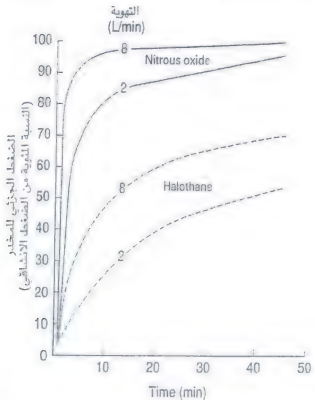
الشكل 25-2: لماذا يكون التخدير أبطأ بالغازات الأكثر انحلالاً وأسرع في الغازات الأقل انحلالاً. في هذا الشكل التخطيضي تمثل الحلولية بحجم القطاع الدموي (الغاز الأكثر انحلالاً في القطاع الأكبر). للتركيز المعطى أو الضغط الجزئي لكلا الغازين المخدرين في هواء الاستنشاق، سوف يكون أطول بالهالوتان منه في أكسيد الأزوت بالنسبة لضغط الدم الجزئي ليرفع قيم الضغط الجزئي لما هو في الأنساخ. بما أن التركيز في الدماغ يرتفع ولكن ليس أسرع من ارتفاعه في الدم. لذلك فإن بدء التخدير سوف يكون أبطأ بالهالوتان من أكسيد الأزوت.

جدول 2-2: خصائص المخدرات الانشاقية

| اسم المخدر | معامل الانقسام دم: غاز | التركيز النسبي الأدنى (%) | الاستقلاب |
|----------------|------------------------|---------------------------|----------------|
| Nitrous oxide | 0.47 | 100< | - |
| Desflurane | 0.42 | 6.5 | >0.10% |
| Sevoflurane | 0.69 | 2.0 | 2-5% (هالوريد) |
| Isopflurane | 1.40 | 1.4 | >2% |
| Enflurane | 1.80 | 1.7 | 8% |
| Halothane | 2.30 | 0.75 | <40% |
| Methoxyflurane | 12 | 0.16 | <70% (هالوريد) |

على حالة التخدير.

4. الصبيب الدموي الرئوي: يزداد ضغط الغاز الجزئي بدرجة أبطله في حال الصبيب الدموي الرئوي المرتفع، وهكذا تنقص سرعة بدء التخدير. وعندما يكون الصبيب منخفض فبدء التخدير يكون أسرع. في الصدمة الدورانية، ربما يتسرع نسبة بدء تأثير المخدر بالمواد ذات الحلوئية العالية بالدم.
5. سمال التركيز الشرياني الوريدي: إن التقاط المخدرات المنحلة من قبل الأنسجة الغنية بالتروية ربما ينقص من ضغط الغاز في الدم الوريدي المختلط. قد يؤثر ذلك على نسبة بدء التخدير، حيث أن تحقيق التوازن يعتمد على وجود اختلاف في القوتر أو الضغط الجزئي للمخدر بين الدم الشرياني والوريدي.
6. الإطراح: يزول التخدير بإعادة توزيع الدواء من الدماغ إلى الدم وإطراحه من الرئتين فإن نسبة الشفاء من المخدر باستعمال مواد ذات معامل انقسام دم: غاز منخفض سي أسرع من المخدرات ذات الحلوئية العالية بالدم. وبناءً على أهمية هذه الخاصية تم إدخال العديد من المخدرات الانشاقية الجديدة (مثل Sevoflurane، desflurane) بسبب حلويتها المنخفضة في الدم. فهي تتميز بأن زمن الاستثناء منها أسرع من المواد القديمة.



الشكل 2-3: نسبة التهوية والضغط الجزئي للمخدر.

يستقلب كلاً من الهالوتان والميتوكس فلوران بالأنزيمات الكبدية بنسبة هامة (انظر الجدول 25-2). إن استقلاب الهالوتان والميتوكس فلوران له تأثير بسيط على سرعة الشفاء من تأثير المخدر ولكنه يلعب دوراً فعالاً في سمية هذه المواد.

C. تركيز المخدر السنخي الأدنى (MAC): إن أفضل طريقة لقياس قوة المخدرات الإنشاقية هو التركيز السنخي الأدنى للمخدر (MAC) والذي يعرف بأنه التركيز السنخي المطلوب لزوال الاستجابة للمنبه الألي القياسي عند 50% من المرضى. كل مخدر يمتلك MAC محدد (جدول 25-2). لكن هذه القيمة قد تختلف بين المرضى اعتماداً على العمر وحالة القلب والأوعية واستعمال أدوية مشاركة أخرى. تقدير قيمة الـ MAC يقترح وجود علامة نسبية بمنعني الجرعة - الاستجابة للمخدرات الإنشاقية. إن التركيز السنخي الأدنى للمخدر هو أقل عند الرضع والمسنين مما هو عليه عند المراهقين والبالغين الشباب. عند استعمال عدة مواد مخدرة بنفس الوقت، فإن قيمة MAC تكون تآزرية.

D. تأثيرات المخدرات الإنشاقية:

1. تأثيرات عصبية مركزية: تنقص المخدرات الإنشاقية نسبة الاستقلاب الدماغي. تنقص المقاومة الوعائية وبالتالي تزيد الصبيب الدموي للدماغ. قد تؤدي لزيادة الضغط داخل القحف. قد تسبب التراكيز العالية من enflurane فعالية زرى وموجات (spike and wave) ونفضات عضلية، وهذا التأثير خاص بهذا الدواء. على الرغم من أن أكسيد الأزوت ذو قدرة تخديرية منخفضة (عالي MAC)، فهو يمتلك تأثيرات هامة مسكنة ومهدئة للنسوة.
2. تأثيرات قلبية وعائية: تنقص غالبية المخدرات الإنشاقية من الضغط الشرياني بشكل معتدل. إن الـ halothane و Enflurane من مثبطات العضلة القلبية حيث ينقصان إنتاج القلب بينما Isoflurane يسبب توسع وعائي محيطي. إن أكسيد الأزوت أقل احتمالاً في إحداثه هبوط ضغط دموي من بقية المخدرات الإنشاقية. ينقص الصبيب الدموي للكبد والكبد باستخدام غالبية المخدرات الإنشاقية. قد يحبس الهالوتان العضلة القلبية تأثير الكاينولامينات المولدة لاضطراب النظم القلبي.
3. تأثيرات تنفسية: قد يزداد التواتر التنفسي بالمخدرات الإنشاقية، ولكن ينقص حجم التهوية الدقيقة، مما ينجم عنه ازدياد ضغط CO₂ الشرياني. تنقص المخدرات الإنشاقية استجابة التهوية لنقص الأكسجة حتى بالتراكيز الأقل من القيم اللازمة للتخدير (كما يحدث خلال الاستنشاق). يمتلك أكسيد الأزوت تأثير أقل على الجهاز التنفسي.
4. السمية: قد يحدث بشكل نادر بعد العمل الجراحي التهاب كبدي تالي لاستخدام الهالوتان عند المرضى الذين يعانون من صدمة نقص الحجم أو الكرب الشديد. قد يسبب الفلوريد المتحرر من الميتوكس فلوران (ربما من إنفلوران) قصور كلوي بعد التخدير المديد. ينقص التعرض المديد لأكسيد الأزوت فعالية أنزيم methionine synthase مما قد يؤدي لفقر دم ضخم الأرومات. قد تطور المرضى ذوي الاعتماد فرط حرارة خبيث عند تعرضهم للمخدرات الهالوجينية. تؤدي هذه الحالة النادرة إلى تحرر غير مسيطر عليه للكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية للمضلات الهيكلية الذي يسبب بدوره تشنج عضلي وفرط حرارة. يستطب إعطاء Dantrolene لمعالجة هذه الحالة المهددة للحياة، مع معالجة داعمة لتدبير فرط الحرارة وعدم الاستقرار القلبي الوعائي.

مهارة حفظية: آليات المراسيل الخلوية

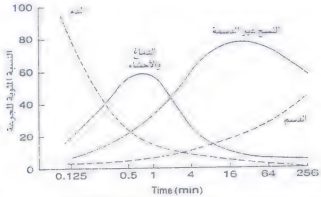
(انظر الفصل 2)

قد تتواجد مستقبلات للمخدرات الإنشاقية ولكن التحديد الجزيئي لها لا يزال محيراً. هذا على عكس غالبية الأدوية التي تؤثر من خلال التداخل مع جزيئات المستقبل بما فيها المراسيل الخلوية. بهدف المراجعة، حاول تذكر الأنواع الرئيسة لآليات المراسيل الخلوية نسبة إلى تأثيرات تلك الأدوية التي تؤثر من خلال المستقبلات. إجابات المهارة الحفظية موجودة في آخر الفصل.

المخدرات التي تعطي عن طريق الوريد:

A. التصنيف، الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكودينامية: إن العديد من المجموعات الدوائية تستعمل عن طريق الوريد في التخدير.

1. الباريتيويوتات، thiopental، thiopental، methohexital تمتلك هذه الأدوية حلوية عالية في الدم الذي يعزز بدوره دخولها السريع إلى الدماغ وإحداثها للتخدير الجراحي في زمن دورة واحدة (أقل من دقيقة).



الشكل 25-4: عود توزع الثيوبنتال بعد إعطائه على شكل حبة عن طريق الوريد.

- هذه العوامل تستعمل في البدء لتحريض التخدير للإجراءات الجراحية القصيرة، وتنتهي تأثيراتها المخدرة بعود توزيعها من الدماغ إلى الأنسجة الأخرى (شكل 25-4). ولكنها تخضع للاستقلاب الكبدى قبل أن يتم إخراجها من الجسم وهي مثبطة للتنفس والدوران، ويسبب إنقاصها لصبيب الدم الدماغى فهي تستلج أيضاً أن تنقص الضغط داخل القحف.
2. البنزوديازيبينات: يستعمل بشكل واسع كمعالجة مشاركة مع المخدرات الإنشاقية ومع الأفيونات الوريدية، وإن بدء تأثيراته العصبية المركزية أبطأ من الثيوبنتال، ولكن مدة تأثيره أطول. وقد حدثت حالات من التثبيط النفسى بعد العمل الجراحى. وإن معاكسة بال Flumazenil يسرع من طور الاستشفاء من الميدازولام والبنزوديازيبينات الأخرى.
3. مفارقة التخدير (Dissociative A-): يسبب الكيتامين (Ketamine) حالة مفارقة التخدير حيث يكون المريض واعياً ولكنه مصاب بالجمود والتسكين والنسابة، والكيتامين هو معاكس لحمض الفلورانات، يحصر تأثيرات الناقل المنبه على مستقبلاته NMDA (ن - ميثل - دي أسبرتات)، ويعتبر هذا الدواء منبه قلى. وقد يسبب هذا التأثير إزدياد الضغط داخل القحف وتفاعلات إسعافية تشمل عدم تكيف، إثارة، وأهلاسات تحدث خلال زوال تأثير الكيتامين المخدر ويمكن إنقاص هذه التفاعلات باستعمال البنزوديازيبينات بعد العمل الجراحى.
4. الأفيونات: تستعمل كمسكنات ل CNS (أكسيد الأزوت والبنزوديازيبينات) في برامج التخدير وهما ذات قيمة هامة عند المرضى ذوي الخطورة العالية والذين ليسوا مرشحين للتخدير العام. قد تسبب الأفيونات عن طريق الوريد صلابة جدار الصدر مما قد ينقص التهوية. قد يمكن معاكسة التثبيط التنفسي المحدث بهذه الأدوية بعد العمل الجراحى بإعطاء Naloxone. التخدير المهدئ العصبى Neuroleptanesthesia هو حالة من التسكين والنسابة ناجمة عن استعمال fentanyl مع droperidol وأكسيد الأزوت. وقد أدخلت أفيونات جديدة مشابهة للفانثيل للتخدير عن طريق الوريد. وقد استخدم في التحريض للتخدير كلاً من Alfentanil و remifentanil. إن زوال تأثيرات ال remifentanil هي أسرع من بقية الأفيونات الأخرى المستعملة في التخدير بسبب استقلابه السريع بالدم والأنسجة الأخرى.
5. Propofol: يسبب ال Propofol التخدير بشكل مشابه للباربيتورات الوريدية، وزوال تأثيره أسرع، يمتلك propofol تأثيرات مضادة للإقياء، ولا يتأخر زوال تأثيره (الاستشفاء) بعد إعطائه تسريباً مديداً. يستعمل الدواء بشكل شائع في التخدير المتوازن والتخدير لمرضى العيادات الخارجية الجراحية. قد يسبب هبوط ضغط شريانى ملحوظ خلال التحضير التخديرى، وهذا ناجم بشكل رئيسى كونه ينقص المقاومة الوعائية المحيطية. إن تصفيته الكلية من الجسم أسرع من الصبيب الدموى الكبدى، مما قد يظن بوجود أليات أخرى إضافية مسؤولة عن استقلابه بالإضافة للإنزيمات الاستقلابية الكبدية.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ومعرفة ملامح المفردات الرئيسية بشكل كاف لتمييزها عن المتغيرات الرئيسية وعن بعضها البعض.

| المتغيرات الرئيسية | الدواء الرئيسي | اسم المجموعة |
|--|----------------|------------------------------------|
| Enflurane desflurane, Iso flurane Methoxyflurane, sevoflurane | Halothane | المخدرات الإنشاقية السائلة الطيارة |
| | Nitrous oxide | المخدرات الإنشاقية الغازية |
| Thiamylal, methohexital | Thiopental | المخدرات الوريدية |
| Fentanyl, alfentanil, remifentanyl | Morphine | Barbiturates |
| | Propofol | Opioids |
| | Midazolam | Phenols |
| | Ketamine | Benzodiazepines |
| | | العامل المتناقص (مفارق) |

الأسئلة

توجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر حرفاً واحداً

فقط من الإجابات أو المتممات بحيث يكون الأفضل في كل حالة:

1. مخدر غازي هالوجيني جديد، معامل انقسام دم: غاز 0.5 وقيمة MAC «التركيز الأدنى للمخدر» 1٪. أي من التنبأت التالية حول هذا العامل أكثر صحة (يعود للجدول 25-2 لمقارنة العوامل).
 - (A) العامل الجديد سوف يكون أكثر فعالية من الهالوتان
 - (B) سوف يستقلب بالكبد ليحترق شوارد الفلور
 - (C) سوف يكون أكثر انحلالاً في الدم من الهالوتان
 - (D) مخطط بدء تأثيره سوف يكون مشابه لأوكسيد الأزوت
 - (E) سوف يتحقق التوازن ما بين الضغط الجزئي الشرياني والوريدي لهذا الغاز ببطء

2. أي من العبارات التالية حول العوامل المخدرة خاطئة؟

- (A) تحدث ارتخاء بالليف العضلي القصبي خلال التخدير بالهالوتان
 - (B) تحدث نفضات عضلية عادة خفيفة بالجرعات العالية من enflurane
 - (C) يتبع إعطاء fentanyl غالباً سلاية في عضلات الصدر
 - (D) استخدام الميدايزولام خلال العمل الجراحي مع المخدرات الإنشاقية قد يملأ من مرحلة الشفاء بعد التخدير
 - (E) لقد أثبت حدوث التهاب كبد شديد تالي لاستخدام desflurane
3. رجل عمره 23 عاماً لديه فيوكروموسيتوما، ضغط الدم لديه 120/190 ملم زئبق والهيماوكريت 50٪ وظائف الكلى والكلى طبيعية. ولديه ارتفاع في الكاتيكولامينات، وقد أظهر MEI وجود ورم بطني صريح. وقد استطلب له إجراء عمل جراحي. من العوامل المدونة أدناه أي منها يجب عدم استعماله في بروتوكول التخدير لديه؟

- (A) Desflurane
- (B) Fentanyl
- (C) Halothane
- (D) midazolam
- (E) thiopental

4. أي من العبارات التالية حول أكسيد الأزوت هي صحيحة؟

- (A) لا يزال يفيد في بروتوكولات التخدير بسبب نقص تأثيراته المثبطة للقلب
- (B) يعتبر فقر الدم ضخم الأرومات من التأثيرات الشائعة عند إعطاء لفترة أطول من ساعتان
- (C) هو من أهم المخدرات الإنشاقية قوة
- (D) هناك رابط مباشر ما بين أكسيد الأزوت وخطر الحرارة الخبيث
- (E) يطرح أكثر من 30٪ من أكسيد الأزوت عن طريق الاستقلاب الكبدي

5. أي من العبارات التالية حول قيم التركيز السنخي الأدنى للمخدر (MAC) هي أكثر صحة؟

- (A) المخدر ذو قيمة MAC المنخفضة هو أقل فعالية
- (B) يعطي الـ MAC معلومات حول تناقص متعني جرعة . استجابة
- (C) يمتلك أكسيد الأزوت قيمة منخفضة جداً من الـ MAC

- (D) تنقص قيم MAC عند المرضى المسنين
- (E) يزيد الاستعمال المتزامن للإفيونات المسكنة من MAC المخدرات الإنشاقية
6. لقد تم اختيار التخدير الوريدي الكامل بالـ fentanyl لامرأة وأهنة عمرها 72 عاماً سوف تخضع لجراحة قلبية. أي من العبارات التالية حول بروتوكول التخدير صحيح؟
- (A) سوف تمتلك الأفيونات الوريدية تأثيرات قلبية منبهة مقيدة
- (B) تسيطر الأفيونات على ارتفاع الضغط الشرياني الناجم عن التنبه الجراحي
- (C) يتوقع حدوث ارتخاء عضلات هيكلية هام
- (D) قد تستيقظ المريضة خلال العمل الجراحي وتستطيع التذكر بعد الاستشفاء
- (E) إن هذا المريض أقل احتمالاً أن يعاني من الألم خلال الجراحة
7. أي من المخدرات الإنشاقية التالية تمتلك معامل إنقسام دم: غاز منخفض ولا تستخدم في التخدير لبدء التخدير بسبب كونها ذات رائحة لاذعة قوية مما قد يجعل المريض يتوقف عن التنفس (يمسك)؟
- (A) Desflurane
- (B) Enflurane
- (C) Halothane
- (D) Isoflurane
- (E) Sevoflurane
- العبارة 8-9: مريض عمره 20 عاماً تم اعداده لجراحة الفم باستعمال مخدر الهالوثان مع أكسيد الأزوت وتيوبوكورارين كبرخي للعضلات الهيكلية. تطور لدى المريض بسرعة تسرع قلبي وارتفاع لديه الضغط الشرياني. حدث أيضاً صلابة عضلية هيكلية معممة مترافقة مع ارتفاع حرارة هام. أظهرت القيم المخبرية فرط بوتاسيوم الدم مع أحماض.
- هذا الاختلال غير الشائع للتخدير غالباً ما ينجم عن:
- (A) تقميل مستقبلات الدوبامين الدماغية
- (B) اعتلال عضلي وراثي المنشأ
- (C) حصر العقد الذاتية
- (D) الفيوكروموسيتوما
- (E) تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية نظيرة الودية
9. يجب أن يعالج المريض مباشرة بـ:
- (A) Atropine
- (B) Baclofen
- (C) Dantrolene
- (D) Endrophonium
- (E) Succinylcholine
10. المخدر الإنشاقى الذي يمتاز بسرعة تأثيره هو:
- (A) Enflurane
- (B) Isoflurane
- (C) Nitric oxide
- (D) Nitrogen dioxide
- (E) Nitrous oxide
11. إذا استعمل الكيتامين لوحده في التخدير في محاولة لإرجاع خلع مفصل الكتف، تأثيراته سوف تشمل:
- (A) الشكين
- (B) بطء قلبي
- (C) غيوط ضغط شرياني
- (D) صلابة عضلية
- (E) تثبيط تنفسي
12. تؤدي عادة جرعة وريدية من الثيوبنتال إلى فقدان الوعي خلال 10-15 ثانية، إذا لم يعمل أدوية أخرى، سوف يستعيد المريض وعيه في بضع دقائق، والسبب في ذلك أن الثيوبنتال هو:
- (A) ركيزة جيدة للإفراز الأنبوبي الكلوي
- (B) يطرح بهواء الزفير بسرعة
- (C) يستقلب للأيزيمات الاستقلابية الكبدية
- (D) يناد توزعه من الدماغ إلى الأنسجة الأخرى
- (E) يبرز في الصفراء
13. إن التثبيط التنفسي التالي لاستعمال هذا العامل يمكن معاكسته بإعطاء الـ Fiumazeni:
- (A) Desflurane
- (B) Fentanyl

Ketamine (C)
Midazolam (D)
Propofol (E)

14. يتوافق استعمال هذا العامل بنسبة عالية من عدم التكيف. إهلاس حسي وإدراكي وأحلام اليقظة خلال مرحلة زوال التخدير:

Diazepam (A)
Fentanyl (B)
Ketamine (C)
Midazolam (D)
Thiopental (E)

15. إن الإقياء بعد العمل الجراحي هو غير شائع بهذا العامل الذي يعطى عن طريق الوريد، والمرضى لديهم القدرة على التنقل فوراً أكثر من هؤلاء الذين يعطون بقية المخدرات.

Enflurane (A)
Ketamine (B)
Morphine (C)
Propofol (D)
Remifentanyl (E)

الإجابات:

- تمتلك المخدرات الإنشاقية ذات الحولية دم: غاز المنخفضة بدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة. يشبه العامل الجديد الموصوف هنا أكسيد الأزوت ولكنه أكثر منه قوة، كما هو مذكور بأنه ذو قيم MAC منخفضة. ليس جميع المخدرات الهالوجينية تخضع للاستقلاب الكبدي. الجواب (D).
- يرتبط التهاب الكبد التالي للتخدير العام بالهالوتان، عل الرغم من أن نسبة حدوث تضرر كبدي شديد هو فقط حوالي واحد من أصل 35000 حالة أعطي فيها الهالوتان. تقترح النتائج عند الحيوان بأن السمية الكبيرة للهالوتان ربما تنجم عن تشكل مستقلب سام ينتج بسبب نقص الأكسجة. لم تثبت التقارير حدوث سمية كبدية تالية لإعطاء الـ desflurane. هذا العامل هو أقل مركبات الهيدرو كربون المفلورة استقلابياً. كل العبارات الأخرى هي صحيحة. الجواب (E).
- يخسب الهالوتان العضلة القلبية تجاه الكاتيكولامينات، قد تحدث اضطرابات النظم عند مرضى القلب الذي لديهم مستويات عالية من الإبي نفرين والنور إيبي نفرين (مثل المرضى المصابين بالفيبروموسيتوما). المخدرات الحديثة الأخرى أقل إحداثاً لاضطرابات النظم القلبي. الجواب (C).
- لم يثبت تثبيط نقي العظام المحدث بأكسيد الأزوت عند المرضى المعرضين لأكسيد الأزوت لفترات تزيد عن ستة ساعات. ولكن فقر الدم ضمن الأرومات قد يكون عامل خطورة عند الطاقم الطبي العامل في غرف العمليات القليلة التهوية. إن أكسيد الأزوت هو أقل المركبات الإنشاقية فعالية، وهو مركب لا يحمل خطورة إحداث فرط الحرارة الخبيث. يطرح أكثر من 98% من الغاز عن طريق هواء الزفير. الجواب (A).
- ترتبط قيمة MAC عكسياً مع الفعالية. قيمة MAC المنخفضة تعني بأن المخدر ذو فعالية كبيرة. لا يعطى الـ MAC معلومات عن منحنى الجرعة الاستجابة. يمتلك desflurane معامل انقسام دم غاز الأقل من بين المخدرات الإنشاقية المتوفرة وفيد الاستعمال. مشاركة استعمال الأفيونات المسكنة مع المخدرات الإنشاقية تخفض قيمة الـ MAC. كما هي حالة غالبية مثبطات CNS، حيث يكون المريض المسن أكثر حساسية، لذلك فإن قيم MAC تكون أخفض. الجواب (D).
- تستعمل جرعات عالية من الأفيونات (مثل Fentanyl و Morphine) عن طريق الوريد بشكل واسع في التخدير من أجل الجراحة القلبية كونها تمنح تسكيناً تاماً وتثبيطاً أقل للقلب من بقية المخدرات الإنشاقية. ولكنها ليست مثبته للقلب، ومن المحتمل أن يسبب fentanyl صلابة عضلية هيكلية أكثر من إحداثه للارتخاء. من سلبيات هذا الإجراء هو أن المريض يستطيع التذكر. لذلك يلجأ لإنقاص وعي المريض باستعمال البنزوديازيبينات. من السلبيات الأخرى أيضاً حدوث ارتفاع ضغط شرياني نتيجة التثبي الجراحي. قد يحتاج إلى إضافة موسع وعائي (مثل النثريوسايد) أو حاصر بيتا (مثل الأسسولول) للوقاية من ارتفاع الضغط الشرياني خلال العمل الجراحي. الجواب (D).
- إن الرائحة اللاذعة القوية لـ desflurane تؤدي لنسبة حدوث عالية من السعال وأحياناً تشنج القصبات. ويسبب Desflurane تسرع قلبي مركزي ويزيد ضغط الدم. وعلى الرغم معامل الانقسام المنخفض دم: غاز. فإن التخدير به لا يؤدي دائماً إلى زوال تأثيره السريع. الجواب (A).

8. إن فرط الحرارة الخبيث هو تفاعل نادر مهدد للحياة قد يحدث في سياق التخدير العام بالمخدرات الهالوثجينيه والمخدرات العضلية الهيكلية خاصة السكسوفين كولين والتوبوتورادين. تشمل عوامل الاستعداد الوراثي اعتلال عضلي سريري يترافق مع طفرات على مستقبل Ryanodine في العضلات الهيكلية، مع تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية. الجواب (B).
9. إن الـ Dantrolene هو الدواء المفضل في معالجة فرط الحرارة الخبيث، حيث يمنع تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية للخلايا العضلية الهيكلية. يجب أخذ الإجراءات الكفيلة لخفض درجة حرارة الجسم، وارتفاع الضغط الشرياني وعود التوازن الشاردي والأساسي الحمضي. الجواب (C).
10. إن الهدف من هذا السؤال هو أن نذكر القارئ بوجود ثلاثة أكاسيد شامة من النتروجين: (NO): أكسيد النيتريك وهو موسع وعائي قوي (انظر الفصل 19). ثاني أكسيد النتروجين (NO₂) وهو مخرش رئوي يشاهد نتيجة التخمير في مخازن الحبوب، وقد يسبب أذية رئوية مميتة عند العمال المزارعين، أكسيد الأزوت (N₂O) هو عامل مخدر إنشافي تم مناقشته في هذا الفصل. الجواب (E).
11. الكيتامين هو منه قلبي، يزيد نظم القلب والضغط الشرياني. هذا ناجم في جزء منه عن التثبيط الودي المركزي وربما تثبيط عود التقاط النور ابني نغرين في النهايات العصبية الودية. يسبب تسكين ونساعة مع المحافظة على القوة العضلية وتثبيط قليل للتنفس. الجواب (A).
12. إن الحولية العالية للثيونتال في الدم تضمن له مرور السريع إلى CNS بعد إعطائه جرعة وريدية عندما تهبط مستوياته الدموية. يتواجد الثيونتال في الدماغ ويماد توزيعه إلى الأنسجة الغنية بالثروة مثل الكبد والعضلات الهيكلية. وهكذا تنقص مستوياته الدماغية إلى النقطة التي يستعاد بها الوعي خلال بضع دقائق. يعتمد إطراح الثيونتال بشكل حاسم على استقلابه في الكبد حيث 10-15% منه يستقلب في الساعة. الجواب (D).
13. إن Fiumazenil هو معاكس لمستقبلات البنزوديازيبينات (انظر الفصل 22). فهو يسرع زوال تثبيط الجملة العصبية المركزية الناجمة عن الميسازولام بعد العمل الجراحي وكذلك يعاكس البنزوديازيبينات الأخرى المستعملة في التخدير. وكون fiumazenil ذو فترة تأثير قصيرة فهذا يحتم استعماله على شكل جرعات متعددة. يمكن معاكسة التأثيرات المركبة للبنزوديازيبينات بسرعة بواسطة fiumazenil أكثر من معاكسته للتثبيط التنفسي. إن استعمال fiumazenil لا يمكنه أن يجنب الحاجة إلى المراقبة التنفسية الكافية وتأمين دعم تنفسي احتياطي عند الحاجة. الجواب (D).
14. الظاهرة الإسعافية الموصوفة هي عبارة عن تأثير جانبي غير مرغوب للكيتامين. إن إعطاء الديازيبام قبل استعمال الكيتامين مباشرة في التخدير ينقص من تواتر حدوث هذه التأثيرات. الجواب (C).
15. يستعمل الـ propofol بشكل كبير في التخدير المتوازن. وهو مناسب ليعمل في يوم التخدير الجراحي. من الخصائص المفضلة لهذا الدواء تأثيره المضاد للإقياء وزوال تأثيره أسرع من بقية المخدرات الوريدية. لا يسبب propofol تأثيرات تراكمية، ربما هذا ناجم عن قصر نصف عمره الحيوي (2-8 دقيقة) في الجسم. يستعمل هذا الدواء أيضاً في إطالة مدة التركيز في الحالات الحرجة الإسعافية. تنبه الأفيونات منطقة الزناد (CTZ) فتسبب الإقياء. الجواب (D).

جواب المهارة الحفظية: آليات المراسيل الخلوية

(انظر الفصل 2)

1. المستقبلات التي تعدل التناسخ المورثي: المستروثيدات الكظرية والقنطرية
2. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات الغشائية: الأنسولين
3. المستقبلات المقفلة لاكيناز Janus التي تعدل جزيئي STAT: السيوتوكينات
4. المستقبلات المرتبطة مباشرة بالأقنية الشاردة: النيكوتينية (ACh)، Glycine، GABA
5. المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات بتوسط البروتينات G: العديد من المواد الداخلية (مثل الأسيتيل كولين، الثورادرنالين، السيروتونين) والأدوية
6. المستقبلات التي هي عبارة عن أنزيمات الأسيتيل كولين، أنزيم التحول أنجيوتانسين، مضغة صوديوم بوتاسيوم

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

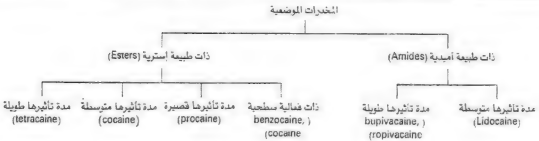
- وصف آلية حصار التثبي العصبي بالمخدرات الموضعية.
- مناقشة العلامة بين pH و PK وسرعة بدء تأثير المخدر الموضعي.
- تدوين العوامل التي تؤهب لحصار الألياف العصبية.
- تدوين التأثيرات السمية الرئيسة للمخدرات الموضعية.
- شرح الحصار المعتمد على استعمال المخدرات الموضعية.

المفاهيم

التخدير الموضعي هو حالة تحدث عندما يتم منع نقل التثبي الحسي من منطقة موضعية في الجسم إلى الجملة العصبية المركزية. تتكون المخدرات الموضعية من مجموعة أدوية متشابهة كيميائياً تحصر أكتية الصوديوم في الأغشية القابلة للتثبي. ولأن هذه الأدوية يمكن أن تطبق موضعياً أو حقناً في المنطقة المستهدفة، لذلك فإن المخدر سوف يكون محصوراً في منطقة موضعية، مثل القرنية أو الذراع. عندما تعطى هذه الأدوية ويبدأ فإنها تمتلك تأثيرات على الأنسجة الأخرى. إن العديد من الأدوية مثل مضادات الهيستامين وحاصرات بيتا تمتلك تأثيرات مخدرة موضعية هامة.

A. البنية الكيميائية والمجموعات: إن غالبية المخدرات الموضعية مشتقة من البنزين "benzene" ذات طبيعة إسترية أو أميدية. تم تصنيف المخدرات الموضعية بناء على خصائصها الكيميائية وعلى مدة تأثيرها (الشكل 26-1). إن جميع المخدرات الموضعية الشائعة الاستعمال تحمل على الأقل وظيفة أمينية ولذلك فهي أسس ضعيفة تصبح مشحونة باكتسابها للبروتون (H^+). كما تم المناقشة في الفصل الأول، تعبر pK_a عن درجة تشرح الدواء عن الوسط، ويسبب احتمال وجود اختلاف ما بين Ph التسع من ال Ph الفيزيولوجي 7.4 (فضلاً ال pH تكون أقل من 6.4 في التسع المخموجة). لذلك سوف تختلف درجة تشرح الدواء. إن pK_a غالبية المخدرات الموضعية تقع ما بين 8.0 و 9.0 (بنزوكائين هو المستثنى من ذلك). إن التباين في pH الذي يترافق مع الإنسان قد يؤثر تأثيراً هاماً على نسبة تحول الدواء المشرح إلى غير المشرح. السؤال عن الشكل الفعال للدواء (المشرح مقابل غير المشرح) سوف يتم مناقشته أدناه.

B. الحرائك الدوائية: إن العديد من المخدرات الموضعية قصيرة مدة التأثير تمش بتثبيت من مكان الحقن إلى الدم. لذلك فإن مدة تأثير المخدر الموضعي محدودة ما لم ينقص الصبيب الدموي للمنطقة. قد يترافق ذلك بإعطاء مقبض وعائي (عادة مقلد ودي مشابه لأنفا). مع المخدر الموضعي. يستثنى من هذه القاعدة الكوكائين حيث يمتلك تأثير مقلد للودي داخلي المنشأ (لأنه يثبط عود التقاط النور ابيي نقرين في النهايات العصبية).



الشكل 26-1: مجموعات المخدرات الموضعية وأمتلة هامة عليها.

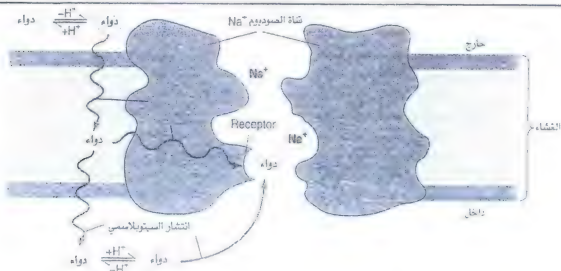
لذلك لا يحتاج الكوكائين إضافة مقبض وعائي. إن العوامل المديدة التأثير مثل bupivacaine و Tetracaine أقل حاجة لإعطاء القبضات الوعائية. إن الفمالية السطحية (القدرة على الوصول إلى الأعصاب السطحية عند تطبيقها على سطح الأغشية المخاطية) هي خاصية تمتلكها فقط بعض المخدرات الموضعية والتي تشمل Cocaine و benzocaine.

يتم استقلاب المخدرات الموضعية الإستيرية بواسطة كولين استراز البلاسمية وبشكل سريعاً. يتراوح نصف عمر البروكائين والكلورو بروكائين 1-2 دقيقة. يتم إسماء المخدرات الموضعية الأعمدية في الكبد وأنصاف أعمارها تتراوح ما بين 1.8-6 ساعات. إن ropivacaine و bupivacaine شديد الانحلال بالدمس وهما من المخدرات الموضعية المديدة التأثير. قد تزيد سوء وظيفة الكبد نصف العمر الإطراحي للمخدرات الموضعية الأعمدية.

C. آلية التأثير: تحصر المخدرات الموضعية أقتية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج وتنقص دخول شوارد الصوديوم لداخل الخلية، وبالتالي تمنع من حدوث زوال الاستقطاب الغشائي وتحصر نقل كيون العمل. تصل المخدرات الموضعية إلى مستقبلاتها عبر الغشاء الخلوي أو عبر السيوتوبلاسمي (شكل 26-2). حيث يجب على الجزيئة الدوائية أن تعبر الغشاء الدمس إلى السيوتوبلاسمي. تصل الأشكال الأكثر انحلالاً (غير مشحونة وغير مشحونة) إلى تراكيز داخل خلوية مؤثرة بسرعة أكبر من الأشكال المشحونة. على العكس من ذلك، فعندما يتشرد الدواء (مشحون) في الوجه الداخلي للصور يصيب أكثر فعالية في الحصر. وهكذا فإن كلاً من الأشكال المشردة وغير المشردة تلعب دوراً هاماً، أولاً في الوصول إلى مكان وجود المستقبل وثانياً في إحداث التأثير. إن لفئة قناة الصوديوم الموجودة ضمن المستقبل تعبر عن الحالة الوظيفية للقناة. فيما إذا كانت بحالة الراحة، فتح أو تعطيل. وهي تتبع نفس القوانين المعتمدة على الفولتاج التي وضعت في أدوية اضطرابات النظم الحاصرة لأقتية الصوديوم (انظر الفصل 14). في حال تساوي العوامل الأخرى فإن الألياف سريعة التنبه تحصر أولاً ثم قبل الألياف بطيئة التنبه.

D. التأثيرات:

1. الأعصاب: إن اختلاف حساسية الألياف العصبية تجاه المخدر الموضعي يرتبط بعدة عوامل منها قطر الليف، النخاعينية، ونسبة التنبه العصبي الفيزيولوجي والتوضع التشريحي (جدول 26-1). عموماً تحصر الألياف الأصغر بسهولة أكبر من الألياف العصبية الأكبر وتحصر الألياف النخاعية بسهولة أكبر من الألياف غير المنددة بالنخاعين. ويعتقد ذلك بأن الألياف المنددة للألم تنبته بسرعة وإن هذا الإحساس الألمي المحدث يتنبط اصطفاثياً بهذه الأدوية. تحصر الألياف المتوسطة في المحيط لحزمة عصب تخزن بسرعة أكبر من تلك المتوسطة في المركز لأنها تتعرض مبكراً لتراكيز أعلى من المخدر الموضعي.



الشكل 26-2: مخطط تمثيلي لقناة الصوديوم في غشاء قابل للتنبه (المحور العصبي) والطرق التي يمكن للمخدر الموضعي أن يصل فيها إلى المستقبل. إن شاردة الصوديوم غير قادرة على عبور القناة عندما يكون الدواء مرتبط مع المستقبل، ينتشر المخدر الموضعي عبر الغشاء بشكل غير المشرد. ويتواجد الشكل المشحون من الدواء في المسافات المائية الخلوية وخارج الخلوية.

جدول 26-1: قاتلية حصار الألياف العصبية.

| نوع الليف العصبي | وظائفه | قطره (مكرو متر) | مقدمة بالتخاعين | سرعة النقل متر/ثانية | الحساسية للمحاصر |
|------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|------------------|
| نوع A | | | | | |
| ألفا | الحس العميق، الحركة | 20-12 | ثخينة | 120-70 | + |
| بيتا | اللمس، الضغط | 12-5 | ثخينة | 70-30 | ++ |
| غاما | المغزل العضلي | 6-3 | ثخينة | 30-15 | ++ |
| دلتا | الألم، الحرارة | 5-2 | ثخينة | 30-12 | +++ |
| نوع B | الألياف فيما قبل العقد الذاتية | >3 | رقيفة | 15-3 | ++++ |
| نوع C | | | | | |
| الجزر الظهور | الألم | 1.2-0.4 | غير مفرد | 2.3-0.5 | ++++ |
| الودي | الألياف ما بعد العقد | 1.3-0.3 | غير مفرد | 2.3-0.7 | ++++ |

2. الأنسجة الأخرى: تم مناقشة تأثيرات هذه الأدوية على القلب في الفصل 14 (انظر العوامل المضادة لاضطراب النظم القلبي المجموعة 1). تمتلك أيضاً غالبية المخدرات الموضعية تأثيرات حاصرة ضعيفة للنقل العضلي العصبي في العضلات الهيكلية، ولكن ليس هناك تطبيق سريري لهذه التأثيرات. قد يكون تحسين المزاج المحدث بالكوكائين ناجم عن تأثيره على الدوبامين أو أحد الأمينات التي تتوسط النقل الشبكي في الجملة العصبية المركزية.

E. الاستعمال السريري: غالباً ما تستعمل المخدرات الموضعية في العمليات الجراحية الصغرى، أيضاً تستخدم المخدرات الموضعية في التخدير الشوكي ولكي تحدث حصار ذاتي في حالات نقص التروية. لقد استعمل التسريب البطيء فوق الجافية ويتركز قليل بنجاح في التسكين ما بعد العمل الجراحي (بنفس طريقة تسريب الأفيونات: الفصل 31). ولكن الحقن المتكرر لجرعات المخدر فوق الجافية قد يؤدي إلى تسريع المناعة (Tachyphylaxis).

F. التداخلات الدوائية: قد تبرز التراكيز العالية من شوارد البوتاسيوم في الوسط خارج الخلوي من فعالية المخدر الموضعي، بينما ارتفاع تركيز شوارد الكالسيوم يعاكس فعاليتها.

G. السمية:

1. تأثيرات عصبية مركزية: تمتلك غالبية المخدرات الموضعية تأثيرات سمية هامة على الجملة العصبية المركزية. وإن جميع المخدرات الموضعية قادرة على إحداث تأثيرات مركزية كثيرة والتي تشمل صداع خفيف أو تركز، عدم راحة وتلملل، رآة واختلاجات ارتجاجية مقوية. قد يلي الاختلاجات الحادة حدوث السبات مع تثبيط قلبي وتنفسي.

2. تأثيرات قلبية وعائية: تعتبر جميع المخدرات الموضعية موسعة للأوعية ما عدا الكوكائين. قد يطور المرضى الذين لديهم مرض قلبي حدوث حصار أو اضطرابات أخرى في الوظيفة الكهربائية للقلب عند وجود تراكيز بالسمية عالية للمخدر الموضعي. قد يسبب Bupivacaine تأثيرات سمية قلبية وعائية شديدة، والتي تشمل اضطرابات نظم قلبي وهبوط ضغط شرياني، وذلك إذا أعطيت عن طريق الوريد. إن قدرة الكوكائين على إحداث منع عود التقاط النور أبيي نقرين في مستوى المشابك العصبية الودية وتأثيرات الدواء المقبضة للأوعية يساهم في إحداثه للسمية القلبية وذلك عندما يتم إسالة استعمال الدواء. يسبب الكوكائين سمية قلبية تشمل ارتفاع ضغط شرياني شديد مع نزف دماغي، اضطراب نظم قلبي واحتشاء عضلة قلبية.

3. تأثيرات سمية أخرى: يستقلب Prilocaine إلى مستقلبات قادرة على إحداث الميثيموغلوبين. تستقلب المخدرات الموضعية الإسترية إلى مستقلبات قد تشكل الأضداد عند بعض المرضى. إن التفاعلات التحسسية نحو المخدرات الموضعية نادرة ويمكن تفاديها باستخدام المخدرات الموضعية من المجموعة الأمينية. إن التراكيز العالية من المخدر الموضعي قد تسبب تأثيرات عصبية موضعية سمية والتي منها أذية نسيجية وضعف وظيفي دائم.

4. معالجة السمية: من الأفضل معالجة السمية الشديدة عرضياً. تعالج الاختلاجات بإعطاء الديازيبام وريدياً أو الباربيتورات قصر التأثير مثل الثيوفنتال. وفرط التهوية يفيد فيها إعطاء الأكسجين. قد يستعمل أحياناً أدوية حاصرة للوصل العصبي العضلي للسيطرة على الاختلاجات العنيفة. من الصعوبة معالجة السمية القلبية لـ Bupivacaine الناجمة عن فرط الجرعة وقد تسبب تأثيرات مميتة عند البالغين الشباب الأصحاء.

مهارة حفظية: السمية القلبية للمخدرات الوضعية

(انظر الفصل 14)

أشرح كيف يسهل فرط بوتاسيوم الدم حدوث السمية القلبية للمخدرات الوضعية. جواب المهارة الحفظية موجود في آخر الفصل.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر عامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسية بشكل جيد تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، وكذلك تمييز العوامل الهامة إلى أي مجموعة دوائية تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | المتغيرات الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|--------------|----------------|---------------------|------------------------|
| الإسترية | Procaine | Cocaine, tetracaine | Benzocaine |
| الأمينية | Lidocaine | Bupivacaine | Etidocaine, prilocaine |

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير المتممة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة. اختر حرف واحد

كجواب أو متمم حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. تشمل خصائص المخدرات الوضعية كل ما يلي عدا:

- (A) حصر أقتية الصوديوم المعتمدة على الفولتاغ
- (B) أفضلية الارتباط بالأقتية أثناء الراحة
- (C) تقص نافلية التنبيه العصبي
- (D) تزيد من فترة العصيان الغشائي
- (E) تمتلك تأثير على المقوية الوبغائية

2. إن pK_a الليدوكائين 7.9 و pH التسيج المخموج 6.9، لذا سوف يكون الجزء المشرد من الدواء:

- (A) 1%
- (B) 10%
- (C) 50%
- (D) 90%
- (E) 99%

3. أي من العبارات التالية حول الحصار العصبي المحدث بالمخدر الوضعي أكثر صحة؟

- (A) الحصار سريع بدء التأثير في التسيج المخموجة.
- (B) الحصار سريع بدء التأثير في الألياف غير المقعدة بالنخاعين
- (C) الحصار بطيء بدء التأثير في حال نقص كلس الدم
- (D) الحصار سريع بدء التأثير في حال فرط بوتاسيوم الدم
- (E) الحصار بطيء بدء التأثير في الأعصاب العصبية المحيطية أكثر من المركزية

4. التأثير الأكثر أهمية غير الملحوظ لإعطاء جرعة وريدية كبيرة من المخدر الوضعي هو:

- (A) تشنج القصبات
- (B) اذية كبدية
- (C) اذية عصبية
- (D) قصور كلية
- (E) اختلاجات

5. العوامل التي تؤثر على فعالية المخدرات الوضعية تشمل جميع ما يلي عدا:

- (A) التروية الدموية للتسيج الذي يتم الحقن فيه
- (B) فعالية أنزيم الكولين استراز في المنطقة
- (C) استعمال مقبضات الأوعية الدموية

- (D) مقدار المخدر الموضعي المعطى
(E) قيمة pH النسيج
6. لديك فلاكينة (Vial) تحتوي على 4 مل من محلول ليدوكاين 2%. فما هو مقدار اليدوكاين الموجود في 1 مل؟
(A) 2 ملغ
(B) 8 ملغ
(C) 20 ملغ
(D) 80 ملغ
(E) 200 ملغ
7. أي من العبارات التالية حول سمية المخدرات الموضعية أكثر صحة؟
(A) من المحتمل حدوث تأثيرات قلبية وعائية خطيرة باستعمال tetracaine أكثر من Bulivacaine
(B) قد يحدث التسمم بالسايانيد بعد حقن جرعات كبيرة من اليدوكاين خاصة عند مرضى المصابين بمرض رئوي
(C) قد ينبه حقن المخدر الموضعي وريدياً فعالية ناظم الخطى القلبية الهاجرة
(D) تترافق شروط الجرعة مع فرط التهوية من المفيد تصحيح الحماض وانقاص البوتاسيوم خارج الخلوي
(E) تسبب غالبية المخدرات الموضعية تقبض وعائي.
8. إضافة الأبي نغرين إلى محلول اليدوكاين من أجل الحصار العصبي المحيطي سوف يؤدي إلى
(A) زيادة خطورة الاختلاجات
(B) زيادة مدة تأثير المخدر الموضعي
(C) كلا من A و B
(D) ليس A و B
9. يحتاج طفل إلى عدة عمليات جراحية صغرى على البلعوم الأنفي. أي من الأدوية التالية ذات فعالية سطحية وتأثيرات مقبضة للأوعية حيث تقصص نزف الأغشية المخاطية؟
(A) Benzocaine
(B) Bupivacaine
(C) Cocaine
(D) Lidocaine
(E) Procaine
(F) Ropivacaine
(G) Tetracaine
10. أعطيت امرأة عمرها 24 عاماً تخدير فوق الجافية لإزالة الألم أثناء المخاض. وكان الدواء المختار بطيء بدءاً ومديد التأثير أكثر من بقية المخدرات الموضعية الأخرى. ولمسوء الحظ تم حقن المخدر الموضعي وريدياً فحسب هبوط ضغط دموي ملحوظ واضطراب نظم قلبي. فما هو الدواء الأكثر احتمالاً؟
(A) Benzocaine
(B) Bupivacaine
(C) Cocaine
(D) Lidocaine
(E) Procaine
(F) Ropivacaine
(G) Tetracaine
- توجيهات (العبارة 11-12): الأسئلة المتصلة في هذا القسم مؤلفة من خيارات ذات أحرف ومتبعة بعبارات مرقمة. اختر لكل عبارة مرقمة حرف واحداً فقد حيث يكون الأقرب لها. كل واحد من الخيارات ذات الأحرف يمكن اختياره مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره إطلاقاً.
- (A) Benzocaine
(B) Bupivacaine
(C) Cocaine
(D) Lidocaine
(E) Procaine
(F) Ropivacaine
11. ينحل هذا الدواء ببطء بالمسائل المائية، ويبقى في مكان تطبيقه ولا يمتص إلى الدوران الجهازي. وهو ذو فعالية سطحية وتأثيراته السمية قليلة
12. يمتلك هذا الدواء فعالية سطحية ضعيفة، مدة تأثير قصيرة، وهو ذو بنية إستيرية

1. ترتبط المخدرات الموضعية بأقنية الصوديوم التي تكون مفتوحة وبحالة عدم فعالية. زوال تأثير الدواء الحاصر أبضع 10-1000 مرة من عود فعالية الأقنية المتعطلة (غير الفعالة). الأقنية التي بحالة الراحة تمتلك جاذبية أقل تجاه المخدرات الموضعية. الجواب (B).
2. عندما يكون الدواء أساس ضعيف، سوف يتشرد (مرتبط بالبروتون) في وسط يكون فيه pH أقل من pK_a . حيث أن pH المعطى يكون أقل بـ 1 لـ pK_a (أكثر بالحمض) من pK_a . نسبة الدواء المشرد إلى غير المشرد سوف تكون تقريباً 10:90. الجواب (D). (تذكر من الفصل الأول بأن pH تساوي pK_a ، فإن النسبة تكون 1:1، اختلاف في وحدة لفارنهم واحدة النسبة (تقريباً) 10:90 وفي حال وحدتين لفارنهم اختلاف تكون النسبة 1:99 وهكذا إلخ.....).
3. إن الألياف العصبية صغيرة القطر أكثر حساسية للمخدر الموضعي ويتم حصارها بسرعة أكبر من الألياف العصبية الكبيرة. وبما أن تركيز الدواء الموضعي يتناقص مع زوال تأثير المخدر الموضعي، يستمر حصار الألياف الصغيرة ويمود الحس إليها متأخراً. الجواب (D).
4. من التأثيرات المدونة، فإن من أهم التأثيرات الناجمة عن زيادة جرعة المخدر الموضعي (لكل من الأميدية والإستيرية) هي تأثيرات على الجملة العصبية المركزية، تشمل مثل هذه التأثيرات تركز، تشمل وعدم راحة، رآرة، اختلاجات وسمات وتثبط تنفسي. يستعمل الديازيبام لمعالجة الاختلاجات الناجمة عن المخدرات الموضعية، عادة لا يوجد تأثيرات هامة على الدوران والتنفس. الجواب (E).
5. تعاد المخدرات الموضعية الإستيرية في البلازما (والنسيج) بواسطة الكولين استراز الكاذبة. وهذه الأدوية ركيزة ضعيفة للكولين استراز، ولا تلعب فعالية هذا الأنزيم دوراً في إنهاء فعل المخدرات الموضعية. الأشخاص المصابين بعميوب وراثية في الكولين استراز من غير الطبيعي أن يكونوا حساسين للبروكائين والإسترات الأخرى. الجواب (B).
6. إن حقيقة وجود 4 مل من محلول الليدوكائين غير مناسبة، حيث أن 2 مل من أي دواء يحتوي 2 غرام في 100 مل، فإن مقدار الليدوكائين في 1 مل من المحلول 2% هو 0.02 غرام أو 20 ملغ. الجواب (C).
7. إن الإحمرار التالي لنقص الأكسجة النسيجية يعتبر وسط مفضل لظهور سمية المخدر الموضعي وذلك لأن هذه الأدوية ترتبط بشراة (أو تتحرر بسرعة أقل) من مواقع الارتباط على قناة الصوديوم عندما تكون بحالة متشعونة. (لاحظ أنه قد يبطء بدء التأثير العلاجي لأن المخدر الموضعي المشرد ينفذ عبر الأغشية ببطء: انظر النص)، ينزع فرط بوتاسيوم الدم استقطاب الأغشية، الذي أيضاً يعتبر موقع ارتباط مفضل للمخدرات الموضعية. تنقص الأكسجة من الإحمرار وفرط بوتاسيوم الدم. الجواب (D).
8. سوف يزيد الإيبين نقرين من مدة الحصار العصبي عندما يعطى مع المخدرات الموضعية القصيرة والمتوسطة مدة التأثير. وكنتيجة للتقبض الوعائي سوف يطيل من مدة الحصار العصبي، مما يقلل الحاجة للمخدر وبالتالي ينقص من خطورة السمية مثل إنقاصه للاختلاج. الجواب (B).
9. الكوكائين هو الوحيد من المخدرات الموضعية الذي يمتلك فعالية داخلية مقبضة للأوعية. وكذلك يمتلك فعالية سطحية هامة والتي تعتبر ميزة مفضلة لجراحة البلعوم والحنق والرأس. وهو مركب إستري. الجواب (C).
10. يجب أن تكون قادراً على تحديد هذا الدواء كالـ Bupivacaine كونه ذو مدة تأثير طويلة، بشكل غير مشابه لليدوكائين، يسبب Bupivacaine تأثيرات على الخلايا القلبية الطبيعية، الإغطاء، العارض Bupivacaine قد يسبب اضطراب نظم قلبي ووهل قلبي وعائي. الجواب (B).
11. إن Benzocaine هو مركب إستيري. يستعمل في التخدير السطحي الموضعي. وهو يستعمل لتخدير ماسحة سطحية كبيرة بما فيها التجويف الفموي بسبب قلة سميته. الجواب (A).
12. Procain هو مركب إستيري قصير مدة التأثير وتأثيره السطحي مهمل. الجواب (E).

جواب الهارة الحفظية: السمية القلبية للمخدرات الموضعية

(انظر الفصل 14)

ترتبط حاصرات أقنية الصوديوم مثل المخدرات الموضعية بسرعة أكبر مع أقنية الصوديوم المفتوحة (الفعالة) أو غير الفعالة. إن فرط بوتاسيوم الدم ينزع استقطاب كيون الغشاء أثناء الراحة، لذلك فإن العديد من أقنية صوديوم تكون في حالة عدم تقبل. (على عكس ما يحدث في فرط كالسيوم الدم الذي يذهب لفرط استقطاب كيون الراحة وينقص من حصار أقنية الصوديوم).

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آلية النقل في اللوحة المحركة الانتهازية (العصبية . العضلية) والنقاط التي تؤثر فيها الأدوية على مستوى هذه اللوحة.
- تحديد الحاصرات العصبية العضلية غير النازعة للاستقطاب وواحد من الحاصرات النازعة للاستقطاب ومقارنة حرائكها الفارماكولوجية.
- وصف الاختلافات ما بين الحاصرات النازعة للاستقطاب وغير نازعة لاستقطاب من حيث التركيز وقوة النفوذات ما بعد التركيز.
- وصف طريقة معاكسة الحصار غير النازع للاستقطاب.
- تدوين الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة التشنج العضلي الهيكلية ووصف آليات التأثير.

تعلم التعاريف التالية

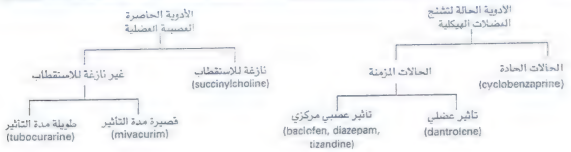
| الجدول 27-1: التعاريف. | |
|-----------------------------|---|
| المصطلح | التعريف |
| الحصار النازع للاستقطاب | شلل عضلي عصبي ناجم عن استمرار نزع الاستقطاب في اللوحة الانتهازية، مثالها Succinylcholine |
| إزالة التحسس | طور من الحصار الناجم عن حاصر نازع للاستقطاب، يحدث خلالها عود استقطاب ولكنه أقل من الطبيعي استجابة للمقلدات (الأسيتل كولين والسكسونيل كولين) |
| فرط الحرارة الخبيث | فرط حرارة ناجم عن تحرر شديد للكالمسيوم من الشبكة الهيولية العضلية مؤدياً إلى تقلص غير منضبط عليه وتبيح الاستقلاب في العضلات الهيكلية |
| الحصار غير النازع للاستقطاب | شلل عضلي عصبي ناجم معاكسة دوائية على مستقبل الأسيتل كولين في اللوحة المحركة مثاله المعاكسة توبوكورارين |
| حالات التشنج | دواء ينقص شدة المقاومة العضلية الشاذة (تشنج) دون أن يحدث شلل، مثاله Baclofen, dantrolene |
| الحصار المتوازن | مرادف للحصار غير نازع للاستقطاب |

المفاهيم:

تقسم الأدوية في هذا الفصل إلى مجموعتين غير متشابهتين (شكل 27-1). الأدوية الحاصرة العصبية العضلية وتستعمل لإحداث شلل عضلي لكي يسهل عملية الجراحة أو التهوية الاصطناعية. الأدوية الحاملة للتشنج تستعمل لإنقاص شدة المقاومة العضلية الشاذة الناجمة عن مرض عصبي أو عضلي في اللوحة الانتهازية.

الأدوية الحاصرة العصبية العضلية

A. التحصين والأدوية الرئيسية: يشار تقلص العضلات الهيكلية بعملية النقل الكولينرجي النيكوتيني. حصار النقل في اللوحة المحركة (تتواجد المستقبلات النيكوتينية في الشكل البنيوي لما بعد الوصل) يفيد سريرياً في إحداثه لارتخاء العضلي المطلوب للعمل الجراحي. تتشابه الحاصرات العصبية العضلية بنويماً مع الأسيتل كولين. غالباً ما تكون معاكسات (نموذج غير نازع للاستقطاب) والدواء الرئيسي لهذه المجموعة Tubocurarine. يستعمل حاصر عصبي عضلي واحد سريرياً succinylcholine وهو مشابه للمستقبلات النيكوتينية في اللوحة المحركة (نموذج نازع للاستقطاب).

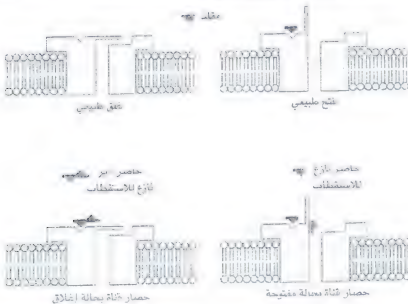


الشكل 27-1: المجموعات والأدوية الرئيسية التي تم مناقشتها من هذا الفصل.

3. الأدوية الحاصرة العفصية العفصية غير النازعة للاستقطاب:

1. الحرائك الضارماكولوجية: تعطي جميع العوامل حقناً خلائياً. إن الأدوية التي تستقطب بالكولين استراز النبلسمية (مثل mivacurum) أو تطرح في الصفراء (مثل Vecuronium) هي أدوية ذات مدة تأثير أقصر من تلك الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية (مثل Atracurium). تشمل تلك الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية (مثل Atracurium) تحولها العفوي (إطراح موفضان) إلى Laudanosine ومنتجات أخرى التي تعتمد بشكل كبير على وظيفة الكبد والكلى.

2. آلية التأثير: تمنع الأدوية غير النازعة للاستقطاب من تأثير الأستيل كولين في العضلات الهيكلية في اللحظة النهائية (شكل 27-2) تؤثر كحاصرات تنافسية أي أنه يمكن التغلب على الحصار بإزدياد مقدار الأستيل كولين (ACh) في الفجوة المشيكية. فهي تعمل على منافسة الأستيل كولين على مستقبلاته، ويمكن معاكسة تأثيراتها بإعطاء مثبطات الكولين استراز. بعض الأدوية قد تعمل مباشرة على إغلاق الآلية تحت تأثير مستقبل الأستيل كولين. إن المقوية ما بعد التكرزية محتفظ بها بتأثير هذه الأدوية ولكن التوتر الموجود خلال التكرز يزول بسرعة. انظر الجدول 27-2 لزيادة الإيضاح.



الشكل 27-2: التداخل الدوائي مع مستقبل الأستيل كولين في اللحظة النهائية العفصية العفصية. الأعلام: الأستيل كولين. مقلد طبيعى، وفتح آتية الصوديوم. الأستيل كولين البسار: حاصرات غير نازعة للاستقطاب ترتبط مع مستقبل مانعة فتح القناة، لا تعمل على إبطال المسكونيل كولين بسبب نزاع استقطاب بدئي (تحركات عفصية) ومن ثم يستمر نزاع الاستقطاب القناة، الذي يؤدي إلى ارتخاء عضلي.

| جدول 27-2: مقارنة بين حاصر عصبي عضلي غير نازع للاستقطاب (Tubocurarine) مع حاصر نازع للاستقطاب (Succinylcholine). | | | |
|--|-------------|--------------|--|
| Succinylcholine | | Tubocurarine | الطريقة |
| الطور الثاني | الطور الأول | | |
| متزايد | تعاكسي | تساندي | إعطاء التيوبوكورارين |
| متزايد | تساندي | تعاكسي | إعطاء السكونيل كولين |
| تعاكسي | متزايد | تعاكسي | تأثير النيوستغمين |
| لا يوجد | حزمية | لا يوجد | التأثير المنبه البدني للعضلات الهيكلية |
| غير مديدة | مديدة | غير مديدة | الاستجابة للتقيشه |
| نعم | لا | نعم | تقوية ما بعد التكرز |

C. الأدوية الحاصرة العصبية العضلية النازعة للاستقطاب:

1. الحرائك الفارماكولوجية: يتألف السكونيل كولين من جزئيتين من الأسثيل كولين مرتبطتين بالنسبايات. يستقلب السكسونيل كولين بواسطة أنزيمات كولين استراز البلاسمية (butyrylcholinesterase أو pseudocholinesterase). وهي التي تحدد مقدار الدواء الواصل إلى اللوحة المحركة. عندما يعطى جرعة وحيدة فإن مدة تأثيره فقط لبضع دقائق. قد يطول الحصار عند المرضى ذوي الاختلاف المورثي للكولين استراز (المسؤول عن استقلاب السكسونيل كولين)، حيث لا يستقلب السكسونيل كولين بسرعة بواسطة الكولين استراز.
2. آلية التأثير: تؤثر الحاصرات النازعة للاستقطاب بشكل مشابه لمقلدات النيكوتين وتنزع استقطاب اللوحة المحركة العصبية العضلية (الشكل 27-2). يترافق نزع الاستقطاب البدني غالباً بنفضات وتقلصات حزمية. ولأن التوتر العضلي لا يمكن المحافظة عليه في العضلات الهيكلية بدون عود الاستقطاب ونزع استقطاب دوري في اللوحة المحركة فإن استمرار نزع الاستقطاب ينجم عنه ارتخاء وشلل عضلي. إن بعض الآراء تقترح بأن الحاصرات غير النازعة للاستقطاب تستطيع إغلاق إقنية اللوحة المحركة. عندما تغطي تسريعاً وريدياً متواصلاً. يتبدل تأثير السكسونيل كولين من نزع الاستقطاب المستمر (الطور I) إلى عود استقطاب تدريجي مع مقاومة لنزع الاستقطاب (طور II) مثال الحصار شبيه بالكورار. (شكل 27-2).

D. معاكسة الحصار: يماكس تأثير الحاصرات غير النازعة للاستقطاب بثبات من خلال زيادة تركيز الناقل الطبيعي على مستوى مستقبلاته. ويمكن أن ينجز ذلك بإعطاء مثبطات كولين استراز مثل neostigmine أو Pyridostigmine. على العكس من ذلك فإن الشلل الناجم عن الحاصرات النازعة للاستقطاب يزداد بإعطاء مثبطات كولين استراز خلال الطور I. خلال الطور II. فإن الحصار الناجم عن السكسونيل كولين يمكن معاكسته بإعطاء مثبطات كولين استراز.

E. السمية:

1. الشلل التنفسي: قد تؤدي الجرعات الكبيرة من الحاصرات العصبية العضلية إلى شلل تنفسي مباشرة. وإذا لم يتم تأمين تهوية اصطناعية للمريض فإنه يموت اختناقاً.
2. التأثيرات الذاتية وتحرر الهيستامين: تبه العقد الذاتية بالسكسونيل كولين وتحتصر بالدي توبوكورارين. ينبه السكسونيل كولين أيضاً المستقبلات الموسكارينية في العضلة القلبية، بينما Vecuronium هو عامل حاصر متوسط التأثير. انتيوبوكورارين هو أكثر هذه العوامل في إحداثه تحسراً للهيستامين، ولكن قد ينجم التحسر أيضاً باستعمال Atracurium و mivacurium و succinylcholine. يبين الجدول 27-3 ملخص هذه التأثيرات الذاتية.
3. تأثيرات نوعية للسكسونيل كولين: يعتبر الألم العضلي شائعة بعد العمل الجراحي. وقد يحدث أذية عضلية. قد يسبب السكسونيل كولين فرط بوتاسيوم الدم، خاصة عند مرضى الحروق وأذيات النضاع الشوكي، سوء وظيفة العصب الحيفضي والحلل العضلي. وقد يتعرض الإقياء نتيجة ازدياد الضغط داخل المعدة.

جدول 27-3، التأثيرات الذاتية لأدوية الحصار العصبي العضلي

| اسم الدواء | تأثيره على العقد الذاتية | تأثيره على المستقبلات الموسكارينية القلبية | تأثيره على تحرير الهيستامين |
|--|--------------------------|---|--------------------------------|
| غير نازعة الاستقطاب Atracurium | لا يؤثر | لا يؤثر | خفيف |
| Mivacurium | لا يؤثر | لا يؤثر | خفيف |
| Pancuronium | لا يؤثر | حصار متوسط | لا يؤثر |
| Tubocurarine | حصار | لا يؤثر | متوسط |
| Vecuronium Pisecuronium Rocuronium | لا يؤثر | لا يؤثر | لا يؤثر |
| النازعة للاستقطاب Succinylcholine | تثبيته | تثبيته | خفيف |

4. التداخلات: إن المخدرات الإنشاقية خاصة Isoflurane تقوي وتطيل من الحصار العصبي العضلي. كذلك الصادات الأمينوغليكوزيدية وأدوية اضطراب النظم القلبية تطيل من التأثير المرحلي لحاصرات الوصل العصبي العضلي ولكن بدرجة قليلة.

مهارة حفظية: السيطرة العصبية الذاتية على النظم القلبي

(انظر الفصل 6)

يستطيع التوبوكورارين أن يمنع بطء القلب المحدث بالقليل إفرين ولكن لا يؤثر على بطء القلب المحدث بالنيوستغمين.. علل السبب؟ جواب المهارة الحفظية: في نهاية الفصل.

الأدوية الحالة للتشنج العضلي

تترافق بعض الأمراض المزمنة في الجملة العصبية المركزية (مثل الشلل الدماغي التصلب اللويحي، السكتة الدماغية) مع ازدياد شاذ في فعالية المنعكسات في السبل العصبية المسؤولة عن العضلات الهيكلية، وتسبب بالنتيجة تشنج عضلي مؤلم. تتأثر السيطرة على المصرة المثانية والشرجية في غالبية الحالات وقد يتطلب إعطاء الأدوية الذاتية لمعالجتها. وفي حالات أخرى فإن الأذيات الحادة والتهاب العضلات يسبب تشنج وألم. مثل هذا التشنج المؤقت يمكن إنقاذه بإعطاء المعالجة الدوائية المناسبة.

إن الهدف من المعالجة الحالة للتشنج العضلي في الحالات المزمنة والحادة هو إنقاص المقوية العضلية الهيكلية المفرطة دون إنقاص القوة العضلية، ينجم عن إنقاص التشنج إنقاص الألم وتحسين الحركة.

أ. الأدوية المستعملة في التشنج المزمن:

1. التتصيف: لا تتشابه الأدوية الحالة للتشنج مع الأسيتل كولين من حيث البنية أو التأثير. فهي تؤثر في الجملة العصبية المركزية أو الخلية العصبية أكثر من تأثيرها في اللوحة المحركة العصبية العضلية. تشمل الأدوية الحالة للتشنج المستعملة في معالجة الحالات المزمنة المذكورة أعلاه diazepam وهو مركب بنزديازين (انظر الفصل 22)، Baclofen وهو مقلد للنابا، Tizanidine مشابه لـ Clonidine وantrolene وهو مركب يؤثر على الشبكة الهيولية العصبية في العضلات الهيكلية. تستعمل هذه المركبات غالباً عن طريق الفم. قد تستجيب الحالات المعقدة على حقن baclofen ضمن القناة الشوكية. يمكن أن ينقص الذايفان الوشيتي المحقون ضمن العضلات من الألم الناجم عن التشنج الشديد. (انظر الفصل 6) وله تطبيقات في كثير من الاضطرابات التشنجية المعممة (مثل الشلل الدماغي).
- Gabapentin، دواء مضاد للصرع، يبدو أنه يفيد كعلاج للتشنج عند المرضى المصابين بالتصلب العدي.

2. آلية التأثيرات: تعمل الأدوية الحالة لتشنج بآليات متعددة. ثلاثة من الأدوية تؤثر على النخاع الشوكي. Diazepam: يسهل عمل الغابا على مستوى ما قبل المشبك. baclofen: يؤثر كمقلد للـ GABA_B. Tizanidine, مركب أميدازولي مشابه للكلوندين، يقوي التأثير المثبط ما بعد وما قبل المشبك في النخاع الشوكي. تنقص الأدوية الثلاثة من القوة في الأعصاب الحركية الشوكية الرئيسية.
- Dantrolene: يؤثر في الخلية العضلية الهيكلية بإفقاصة تحرير الكالسيوم الفعال من الشبكة الهيولية العضلية، ويستعمل أيضاً في معالجة حرط الحرارة الخبيثة وهي مرض مرتبط بالمورثات يتميز بتحرر كبير جداً للكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية للعصلات الهيكلية، لذلك فبعض الحالات النادرة يمكن إشارة حدوث حرط حرارة خبيثة في سياق التخدير العام باستخدام المكسونيل كولين أو توبوكورارين (انظر الفصل 25). يعطى في هذه الحالة الإسعافية، dantrolene عن طريق الوريد.
3. التسمية: يلاحظ حدوث تركز هام باستعمال الديازيبام ولكنه تركيز خفيف مقارنة مع الأدوية المنومة المركبة الأخرى عندما يعطى بالجرعات التي تحت على ارتفاع عضلي، إن baclofen أقل إحداثاً للتركيز من الديازيبام. يسبب dantrolene ضعف عضلي هام ولكنه أقل تركيزاً من الديازيبام أو الباكلوفين. قد يسبب Tizanidine نفاث وهبوط ضغط شرياني.

4. الأدوية المستعملة في التشنج العضلي الحاد: هناك العديد من الأدوية التي يمكن أن تفيد في معالجة التشنج العضلي الناتج عن الأذيات العضلية. معظم هذه الأدوية مركبة وتؤثر على جذع الدماغ والحبل الشوكي. Cyclobenzaprine، الدواء الكلاسيكي في هذه المجموعة. ويعتقد أنه يؤثر على جذع الدماغ من خلال تداخله مع المنسكبات متعددة المشايك حيث يتناقل على القوة العضلية الهيكلية. الدواء فعال عند إعطائه عن طريق الفم وله تأثيرات هامة مركبة ومضادة للموسكارين. وقد يسبب هذا الدواء تخطيط ذهني وإهلاسات عند بعض المرضى. لا يفيد في التشنج العضلي الناتج عن الشلل الدماغي أو أذيات النخاع الشوكي.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ومعرفة جيدة لميزات التأثيرات الرئيسية بحيث يمكن تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض وكذلك يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة (أو أي مجموعة تنتمي).

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | المتغيرات الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|--|---|--------------------|-----------------|
| حاصرات عصبية عضلية غير نازعة للاستقطاب | Tubocurarine | | Pancuronium |
| اطراحها كلوي مديدة التأثير اطراح كبد، متوسطة مدة التأثير | Vecuronium | | Rocuronium |
| استقلاب عضوي أو بآليات كولين استراز البلاسمية (ChE) متوسطة قصيرة مدة التأثير | Atracurium | Cisatracurium | Mivacurium |
| حاصرات نازعة للاستقطاب | Succinylcholine | | |
| الأدوية الحالة لتشنج | Diazepam, baclofen, dantrolene, tizanidine, botulinum toxin | | Cyclobenzaprine |

ChE: كولين استراز (يقطوع الـ Atracurium، mevacurium يستقلب بالـ ChE البلاسمية).

الأسئلة

توجيهات: إن كل عبارة مرفقة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو «تمتات للعبارة». اختر جواب واحد فقط أو مقيم

للسؤال حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. تشمل خصائص الطور لأول من الحصار العصبي العضلي لنزع الاستقطاب:
 - (A) سهولة معاكسته باستعمال الماكسات الدوائية
 - (B) حصار موسكاريني ملحوظ
 - (C) تحذيمات عضلية في المراحل المتأخرة من الحصار

(D) يمكن معاكسته بالبيريدوستيمن

(E) حدوث توتر عضلي مديد خلال مرحلة التيبه التكرزي

العبارة 2-3: خضع مريض لعمل جراحي لمدة ساعتان، تم تخديره باستعمال ايزوفلوران، أعطي الميذازولام ومرخي عضلي غير نازع للاستقطاب. في نهاية العمل الجراحي أعطي glycopyrrolate ومن ثم البيريدوستيمن.

2. السبب الرئيسي لإعطاء glycopyrrolate هو:

(A) الوقاية من تشنج العضلات المس الهضمية

(B) معاكسة التأثيرات المرخية للمضلات

(C) تأمين التشكين بعد الجراحة

(D) منع تيبه المستقبلات الموسكارينية القلبية

(E) تعزيز تأثير البيريدوستيمن

3. قد يكون ليس هناك حاجة لاستعمال glycopyrrolate خلال معاكسة التأثير المرخي غير النازع للاستقطاب

إذا استعمل العامل التالي:

(A) Atracurium

(B) Mivacurium

(C) Pancuronium

(D) Tubo curarine

(E) Vecuronium

4. تتضمن خصائص الحصار العصبي العضلي غير النازع للاستقطاب واحد من الآتي:

(A) حصار القوية ما بعد التكرز

(B) حصر تأثير الهيستامين

(C) إضفاف التوتر التكرزي المديد

(D) تحزيمات عضلية هامة خلال بدء الحصار

(E) تيبه العقد الذاتية.

5. أي من الآتي لا يسبب تقلصات عضلية هيكلية أو نقصات؟

(A) Acetylcholine

(B) Nicotine

(C) Strychnine

(D) Succinylcholine

(E) Vecuronium

6. أي من الآتي هو أكثر تأثيراً في تدبير فرط الحرارة الخبيث؟

(A) Baclofen

(B) Dantrolene

(C) Haloperidol

(D) Succinylcholine

(E) Vecuronium

7. يتميز السكسينيل كولين بالآتي:

(A) يمكن معاكسته بالبيريدوستيمن خلال المرحلة المبكرة من الحصار

(B) يحصر العقد الذاتية

(C) يزيد من الأنزيمات انتي تشير لوجود أديات عضلية

(D) يتحرر الهيستامين في الأشخاص ذو الاستعداد الوراثي

(E) يستقلب في الوصل العصبي المركزي بواسطة الكولين استراز

8. مريض عمره 22 عاماً، أعطي حقنة وريدية من دواء لإحداث ارتخاء عضلي يدوم 10-15 دقائق، بدلاً من ذلك

احتاج المريض تهوية اصطناعية لمدة 8 ساعات. أي من العبارات التالية حول هذه المشكلة خاطئة؟

(A) الدواء المعطى هو السكسينيل كولين

(B) هذا مثال على الاختلاف الوراثي في استقلاب الدواء

(C) أنزيمات الكولين استراز الكاذبة عند هذا المريض تقاوم التأثيرات المشبطة لا dibucaine

(D) المشكلة ليست ناجمة عن عدم كفاية تفعيل الكولين استراز

(E) يجب إعطاء الفلويستيمن لإثبات طبيعة هذه المشكلة

9. أي من الأدوية التالية غالباً ما يتراق مع هبوط ضغط شرياني ناجم عن تحرر الهيستامين؟

(A) Diazepam

(B) Pancuronium

(C) Tizanidine

(D) Tubo curarin

(E) Vecuronium

10. فيما يتعلق بالأدوية الحالة للتشنج، أي من العبارات التالية هي خاطئة؟
 (A) Baclofen: يؤثر على أعصاب النخاع الشوكي فيزيد من ناقلية أغشية الكلور
 (B) Cyclo benzaprine: من المحتمل أن يحدث جفاف المفرزات الغدية البلعومية وينقص حركية الهضم
 (C) Dantrolene: له تأثير قليل على تحرر الكالسيوم في العضلة القلبية
 (D) Diazepam: بسبب تركيزين بأغلب جرعاته المستعملة لإنقاص التشنج العضلي
 (E) baclofen: حقن ضمن القناة الشوكية، يفيد في بعض الحالات التشنجية العضلية المنددة.
11. أي من الأدوية التالية تسبب فرط بوتاسيوم الدم المهيء لتوقف القلب عند مرضى الاضطرابات العصبية؟
 (A) Baclofen
 (B) Dantrolene
 (C) Suclinychoine
 (D) Tubocurarine
 (E) Vecuronium
12. أي من العبارات التالية حول atracurium صحيحة؟
 (A) حاصر نازع للاستقطاب
 (B) يستعمل في غرف العناية المشددة بشكل شائع في حال عدم التحريك الطويل الأمد.
 (C) يتعمل بالتفكك العقوي
 (D) يطول تأثيره في حال عوز كولين استراز الكاذبة
 (E) ينيه المستقبلات الموسكارينية في العضلة القلبية
13. أي من الأدوية التالية تمتلك فعالية حالة للتشنج ويمكن استعمالها في تدبير الاختلاجات الناجمة فرط جرعة المخدر الموضعي؟
 (A) Baclofen
 (B) Cyclobenzaprine
 (C) Dantrolene
 (D) Diazepam
 (E) Tubocurarine
14. أي من الأدوية التالية تعطى بعد العمل الجراحي سوف تحمي من آلام الناجمة عن السكسونيل كولين؟
 (A) Baclofen
 (B) Dantrolene
 (C) Diazepam
 (D) Lido caine
 (E) Tnbocuranie
15. في بروتوكولات التخدير التي تشمل إعطاء السكسونيل كولين، أي من الأتي يعتبر إنذاراً أولياً لفرط الحرارة الخبيث؟
 (A) الحماس
 (B) بطء القلب
 (C) هبوط الضغط
 (D) هبوط الحرارة العارض
 (E) ضرر

الأجوبة

- لا يترافق الطور الأول من الحصار النازع للاستقطاب مع حصار موسكاريني، ولا يمكن معاكسته بمثبطات كولين استراز. تحدث التجزعات العضلية في بدء تأثير السكسونيل كولين. الجواب (E).
- إن مثبطات الكولين استراز المستعملة في معاكسة المرخيات العضلية غير النازعة للاستقطاب تسبب ازدياد الأسيتل كولين في جميع الأماكن حيث تعمل كوسيط عصبي ناقل. تنعوض التأثيرات الجانبية الناتجة، والتي تشمل بطء قلبي، يستعمل بشكل متوافق عامل حاصر للموسكاريني الجواب (D).
- من أحد خصائص Pancuronium بأنه يستطيع حصار المستقبلات الموسكارينية. ويملك أحياناً تأثير مسرع للقلب ورافع للضغط الشرياني وقد يسبب اضطراب نظم قلبي عند المرضى المؤهين. الجواب (C).
- تسبب الحاصرات غير النازعة للاستقطاب توتر تركززي مديد. ولكنها لا تسبب تنبيه عقدي أو تحزيمات في أي زمن خلال تأثيرها. الجواب (C).
- يسبب كلاً من النيكوتين والأسيتل كولين والسكسونيل كولين نزع استقطاب اللوحة المحركة وتقلصات عضلية هيكلية (وهي مثلدات لمستقبل النيكوتين)، بسبب الستريكن تقلصات عضلية هيكلية (اختلاجات) ناجمة عن حصار

- مستقبلات الغليسين في النخاع الشوكي. Vecuronium، حاصر غير نازع للاستقطاب، لا يسبب تقلصات بأي جرعة من جرعاته. الجواب (E).
6. تعتبر المعالجة المباشرة لفرد الحرارة الخبيثة ضرورية للسيطرة على حرارة الجسم، تصحيح الاختصاص ومنع تحرر الكالسيوم. يحصر dantrolene تحرر الكالسيوم الفعّال من مخازنه في الشبكة الهيولية العضلية، فيمنع التقلص الناجم عن تداخل الأكتين ميوزين. الجواب (B).
7. إن استعمال السكسونيل كولين يترافق مع ارتفاع المستوى الأنزيمي المصلي مع قنضات عضلية وتحزّمات ملحوظة. قد تحدث بيلة غلوبولين عضلي. إن تحرر الهيستامين نتيجة السكسونيل كولين ليست ذات منشأ مورثي. الجواب (C).
8. تقليل منبهات كولين استرازن (مثل النيوستغمين) الحصار المحدث بالسكسونيل كولين بشكل ملحوظ، فهي تزيد ACh في مستوى اللوحة الحركية، وبالتالي تزيد من نزاع الاستقطاب، ويتجلب استقلاب السكسونيل كولين بالكولين استرازن الكاذبة، وهناك حوالي واحد من كل 500 شخص لديهم شذوذ بالمورثة المفردة للكولين استرازن الكاذبة. وأقل من واحد من كل 300 شخص لديهم شذوذ بمورثتين (متساثل الأشباح غير نموذجية) حيث تتح أنزيم يمتلك 1% من الألفة الطبيعية تجاه السكسونيل كولين. هذا الأنزيم غير النموذجي مقاوم للتأثيرات المثبطة لا dibucaine. الجواب (E).
9. قد يحدث هبوط الضغط باستعمال التوبوكورارين و Tizanidine (الدواء الحال للتشنج العضلي). في حال التوبوكورارين، قد يكون سبب هبوط ضغط الدم ناجم عن تحرر الهيستامين وعن حصار العقد أيضاً. بينما يسبب tizanidine هبوط ضغط شرياني عن طريق تفعيل مستقبلات α_2 الأدرينرجية مشابهة بذلك لتأثير الكلونيدين. الجواب (D).
10. يفعل Baclofen مستقبلات GABA_B في النخاع الشوكي، ولكن هذه المستقبلات مرتبطة مع أقنية البوتاسيوم الشاردية (انظر الفصل 21). الجواب (A).
11. يحرر نزاع الاستقطاب العضلي المحدث بالسكسونيل كولين البوتاسيوم، وإن غرط بوتاسيوم الدم قد يهدد الحياة، والمرضى الأكثر استعداداً لذلك هم المصابين بالحروق الواسعة وأذيات النخاع الشوكي وسوء الوظيفة العصبية أو الإثانات داخل البطن. الجواب (C).
12. يتفكك Atracurium (غير نازع للاستقطاب) عفواً في البلازما (المراح هوفمان) ليشكل ال Laudanosine، الذي يمتلك نصف عمر حيوي طويل، وبما أن Laudanosine يستطع العبور للجملة العصبية المركزية وقد يسبب اختلاجات لذلك الإعطاء المديد للدواء يجب تقايد عادة. لا يمتلك الدواء تأثيراً على العقد الذاتية أو المستقبلات الموسكارينية. الجواب (C).
13. يؤثر الديازيبام كمضاد للاختلاج وحال للتشنج العضلي، حيث يمتد أن تأثيره الحال للتشنج العضلي هو نتيجة لتأثيره الجزئي في النخاع الشوكي، حيث أنه ينقص من تشنج العضلات الهيكلية عند مرضى قطع النخاع. يستعمل Cyclobenzaprine في التشنج العضلي الحاد ولا يمتلك تأثير مضاد للاختلاج. الجواب (D).
14. يتماكس فعل السكسونيل كولين بالحاصرات النازع للاستقطاب، للوقاية من التحزّمات العضلية والآلام بعد العمل الجراحي الناجمة عن السكسونيل كولين، تعطى غالباً جرعة صغيرة غير شالة من دواء غير نازع للاستقطاب قبل إعطاء السكسونيل كولين مباشرة. الجواب (E).
15. يعتبر الحماض نتيجة تالية لفرد الحرارة الخبيث. إن يبطء القلب الناجم عن تفعيل المستقبلات الموسكارينية هو من ميزة السكسونيل كولين، وهبوط الضغط يمكن أن ينجم عن تحرر الهيستامين. لا يوجد نور عابر من هبوط الحرارة، ولكن تقلص شديد في عضلات الفك (ضرس) قد تعتبر إنذاراً أولياً لعلامة فرد الحرارة الخبيث. الجواب (E).

جواب المارة الحفظية: السيطرة العصبية الناقية على النظم القلبي
(انظر الفصل 6)

التبدلات الانعكاسية في النظم القلبي تتجم عن التداخل مع النقل العقدي. تفعيل مستقبلات α_1 في الأوعية الدموية بواسطة قليل إفرين يؤهب لبطء قلب انعكاسي حيث يزداد ومبلى الضفح الشرياني. من أحد خصائص التوبوكورارين هو إحداثه للحصار العقدي الذاتي. هذا التأثير يتداخل مع التبدلات الانعكاسية في نظم القلب. التوبوكورارين سوف لن يقي من يبطء القلب المحدث بالنوستغمين (تثبيث للكلولين استرازن) حيث يحدث هذا نتيجة تثبيد المستقبلات الموسكارينية القلبية.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف عدم التوازن العصبي الكيميائي المستوطن لأعراض داء باركنسون
- وصف الأليات التي تعمل بها الأدوية: Levodopa، مقلدات مستقبل الدوبامين، scopolamine، والحاصرات الموسكارينية في تخفيف الباركنسونية
- وصف التأثيرات العلاجية والسمية للأدوية الرئيسية المضادة لداء باركنسون
- تحديد المركبات التي تنشط دوبا دي كاربوكسيلاز والكاتيكول 5-، مثيل ترانسفيراز (COMT) ووصف استعمالاتها في الباركنسونية
- تحديد المواد الكيميائية والدوائية التي تسبب أعراض باركنسونية
- تحديد الأدوية المستعملة في تدبير الرجفان، داء الرقص هنتنغتون، وسوء الحركة المحدث بالأدوية وداء ويلسون

المفاهيم

تشمل الاضطرابات الحركية ننداً من الحالات العصبية متنايرة الأمشاج مع علاجات مختلفة جداً (الشكل 28-1).

داء باركنسون:

- أ. الفيزيولوجيا المرضية: داء باركنسون اضطراب حركي شائع يشمل سوء وظيفة العقد القاعدية ويتوافق مع سوء وظيفة البنى الدانافية. تشمل علاماته السريرية (RAFT) صلابة العضلات الهيكلية، لا حركية (بطء الحركة)، جمود ملامح الوجه، ورجفان الراحة.
1. الحدوث الطبيعي لداء باركنسون: إن الحدوث الطبيعي للمرض غير محدد بالأصل وهو يحدث بتقدم العمر ما بين العقد السادس والسادس. تشمل الميزات التشريعية المرضية نقصان مستوى الدوبامين في الجسم المخطط، وتكسب الأعصاب الدوبامينرجية في السبيل المخطط الأسود الذي يتبط في الحالة الطبيعية فعالية أعصاب GABA في الجسم المخطط (الشكل 28-2). إن غالبية المستقبلات الدوبامينية ما بعد المشبك الموجودة في أعصاب الـ GABAergic هي من نوع D₂ (ترتبط سلبياً مع الأدينيل سيكلاز). يؤدي



الشكل 28-1: بعض الاضطرابات الحركية ومجموعات الأدوية المناقشة في هذا الفصل.



نقص النقل العصبي الدوباميني الطبيعي إلى زيادة الأفعال/التنبؤية للأعصاب الكولينية في الطريق المخطط للأعصاب الـ GABAergic. وذلك فإن فعالية الدوبامين والأستيل كولين هي خارج السيطرة في داء باركنسون (الشكل 2-28).

2. الأدوية المحرصة لداء باركنسون: إن العديد من الأدوية قد تسبب باركنسونية. وهذه التأثيرات عادة عكوسة، من أهم هذه الأدوية phenothiazine و butyrophenone. الأدوية مصادة للمغناطيس حيث تحصر مستقبلات الدوبامين الدماغية. إن الجرعات العالية من reserpine تسبب أعراض مشابهة وقد تكون ناجمة عن تضيق الدوبامين الدماغية، MPTP (1-ميتيل-4-بفول-3، 2، 6-تتراهيدروبيريدين)، عبارة عن منتج غير نظامي مشابه لـ meperidine، يسبب أعراض باركنسونية غير عكوسة وذلك ناجم عن تخريبه للأعصاب الدوبامينية في الجسم المخطط الأسود. المعالجة بإعطاء مثبطات المونو أمينو أكسيداز (MAO) نوع B يقي من الانسداد العصبي بـ MPTP عند الحيوانات.

الأدوية المستعملة في داء باركنسون:

تشمل استراتيجيات المواجهة الدوائية لداء باركنسون العمل على زيادة فعالية الدوبامين الدماغية أو إنقاص الفعالية الكولينية الموسكارينية في الدماغ أو كلاهما.

Levodopa .A

1. الألية: يستعمل L-dopa (Levodopa) الذي هو مقلعة للدوبامين بدلاً من الدوبامين لأن الدوبامين ذو جاهزية حيوية قليلة ولا يعبر بـ شبات الحاجز الدموي الدماغية. يتحول الحمض الأميني إلى دوبامين بواسطة إنزيم aromatic L- aminoacid decarboxylase (DOPA ديكاربوكسيلاز). الوجود في العديد من أنسجة الجسم بما فيها الدماغ، يعطى الليفودوبا عادة مع الـ Carbidopa، وهو دواء لا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغية ولكنه يثبط DOPA ديكاربوكسيلاز في النسيج المحيطية. بهذه المشاركة، فإن جرعات منخفضة من الليفودوبا تكون مؤثرة ويكون هناك فقط تأثيرات محيطية أقل.

2. التأثيرات الفارماكولوجية: يحسن الليفودوبا من علامات داء باركنسون، خاصة بطء الحركة، وينقص معدل الوفيات ولكنه لا يحقق الشفاء من داء باركنسون، كذلك فإن الاستجابة الدوائية تتناقص مع الزمن الذي يمكن أن يعكس تفاقم وتطور المرض. تنموج الاستجابة السريعة للدواء بسرعة وتبدل من لا حركية إلى سوء حركة خلال بضع ساعات. تدعى هذه ظاهرة الفتح - الإغلاق وهي قد ترتبط جزئياً مع تبدلات التركيز البلازمية لليفودوبا. إن إيقاف استعمال الدواء لبعض الوقت ينقص من التأثيرات السمية ولكن نادراً ما يؤثر على مرحلة النموذج، إن مثبطات COMT المستعملة بشكل متزامن قد تحسن من الاستجابة للمعالجة بالليفودوبا (انظر أدناه).

3. السمية: غالبية التأثيرات الجانبية مرتبطة بالجرعة.

- أ. تأثيرات هضمية: قئمة، غثيان، وإقياء، يمكن إتقاصها بتناول الدواء على جرعات مقسمة، ويحدث التحمل لتأثير الإقياء المحدث بالليفودوبا بعد عدة أشهر.
- ب. تأثيرات قلبية وعائية: يعتبر هبوط الضغط الانتصابي شائع الحدوث، خاصة في المرحلة المبكرة من المعالجة، من التأثيرات القلبية الأخرى. تسرع قلب، اضطراب نظم قلبي (نادر).
- ج. عسرة حركة: تحدث حركات رقصية كنعمية في الوجه والأطراف البعيدة غالباً. يتعرض بعض المرضى لداء الرقص والحركات الرقصية، ارتجاجية عضلية والعرات والرجفان.
- د. تأثيرات سلوكية: قد تشمل القلق، الإثارة، التخليط الذهني، إهلاس، هذيان، واكتئاب.

B. البروموكريتين ومقلدات الدوبامين الأخرى:

1. آلية التأثير: البروموكريتين هو من مركبات قلويدات الأروغوت التي تؤثر كمقلد جزئي في مستقبلات الدوبامين D₂ الدماغية، يزيد الدواء الفعالية الوظيفية للسبيل الناقل العصبي للدوبامين بما فيها الوظائف خارج الهرمية. Pergolide هو مشتق أروغوتي آخر يغل مستقبلات الدوبامين. وربما تنقص تجموع الاستجابة ويطيل تأثير الليفودوبا، ولكن هذا الدواء يفقد فعاليته مع الزمن.
2. الاستعمال السريري: يستعمل الـ pergolide وBromocriptine كأدوية مفردة، أو بالمشاركة مع الليفودوبا (ومع مضادات الكولين) وعند المرضى المعدين على المعالجة بالليفودوبا أو لا يستطيعون تحمل الليفودوبا.
3. السمية: تأثيرات هضمية، تشمل قئمة، غثيان، وإقياء، قلبية وعائية شائعة تشمل هبوط ضغط شرياني. اضطراب نظم، عسرة الحركة تحدث مع حركات شاذة مشابهة لتلك التي تحدث باستعمال الليفودوبا. تأثيرات سلوكية تشمل التخليط الذهني الإهلاس والهذيان. يحدث ذلك بشكل شائع باستعمال pergolide أكثر مما يحدث بالليفودوبا. بشكل عشائي لليفودوبا يشبه pergolide وBromocriptine مضادات استطباب عند مرضى الزهان. تأثيرات متفرقة ناجمة عن فعل الأروغوت أثناء استعمال Bromocriptine تشمل الارتشاح الرئوي واحمرار الأطراف المؤلم.
4. ropinirole وpamipexole: من مقلدات الدوبامين التي أدخلت حديثاً، وهي ليست مشتقة من الأروغوت. يعادل تأثيرها البروموكريتين ولكنها لا تسبب التأثيرات الجانبية التي تشبه مركبات الأروغوت. وقد قدمت لتكون خمد العلاج الأول في التدبير اليدي لداء باركنسون. وقد بينت بعض التقارير حدوث عسرة حركة، هبوط ضغط انتصابي، إتهاك وتعب، نعاس ووهن.

C. Amantadine

1. آلية التأثير: يعزز الأمانتدين النقل العصبي الدوبامينجي باليات غير معروفة. والتي قد تشمل ازدياد تركيب وتحرر الدوبامين وتنشيط عود التقاط الدوبامين. يمتلك هذا الدواء أيضاً تأثيرات حاصرة موسكارينية.
2. التأثيرات الفارماكولوجية: قد يحسن الأمانتدين من ببطء الحركة، الصلابة والرجفان ولكن يؤثر فقط لوضع أساييع. ويملك أيضاً تأثيرات مضادة للفيروسات.
3. السمية: تأثيرات سلوكية: تلمل، إثارة، أرق، تخليط ذهني، إهلاسات، هذيان سمي حاد، تضاعلات جلدية تشمل الازرقاق الشبكي. تأثيرات متفرقة اضطراب هضمي، احتباس بولي، هبوط ضغط انتصابي، بسبب الأمانتدين أيضاً وذمة محيطية تستجيب على المدرات.

D. Selegiline

1. آلية التأثير: هو مثبط اصطفائي لـ MAO نوع B. المائل الأنزيمي المسؤول عن استقلاب الدوبامين إلى النور ايبي نرين والسيروتونين. قد يزيد Selegiline من مستويات الدوبامين الدماغية.
2. تأثيرات فارماكولوجية: يستعمل الدواء مشاركة مع الليفودوبا في داء باركنسون، واستعمل كدواء مفرد (معالجة وحيدة) في المرضى المشخصين حديثاً. إن الاستقلاب الكبدي لـ Selegiline ينجم عنه تشكل الأميتامين.
3. السمية: تشمل التأثيرات الجانبية أرق، تبدلات المزاج، عسرة الحركة، اضطراب هضمي، ضغط شرياني، (إن مشاركة Meperidine مع Selegiline قد سببت إثارة وهذيان وموت. يترافق استعمال Selegiline مع متلازمة السيروتونين عندما يستعمل عند المرضى الذين يتناولون مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية (انظر الفصل 30).

E. Entacapone و Tolcapone

1. آلية التأثير: من مثبطات أنزيم COMT، الأنزيم المسؤول عن تحويل الليفودوبا إلى 3-O-methyldopa (3OMD). إن ازدياد مستويات 3OMT يتوافق مع استجابة ضعيفة على الليفودوبا لأن المركب يتنافس مع الليفودوبا على النقل الفاعل إلى الجملة العصبية المركزية.
2. الاستعمال السريري: يستعمل الدواء مشاركة مع levodopa - carbidopa يحسن ويطيل الاستجابة مع الزمن.
3. السمية: ترتبط التأثيرات الجانبية مع ازدياد المستويات البلازمية لليفودوبا وتشمل عسرة حركة واضطراب هضمي، هبوط ضغط انتصابي. Tolcapone: تسبب في إحداث قصور كبدي حاد. مما يتطلب مراقبة روتينية لوظائف الكبد.
- F. الأدوية الحاصرة للأستيل كولين (مضادات الموسكارين):
1. آلية التأثير: تنقص هذه الأدوية من التأثيرات المثبطة للأعصاب الكolinergية في الخلايا المخططة بحصارها للمستقبلات الموسكارينية.
2. التأثيرات الدوائية: الأدوية مثل trihexyphenidyl و benzatropine قد تحسن الرعاش والصلابة في داء باركنسون ولكن تأثيراتها قليلة على بطء الحركة. يستعملان مشاركة في داء باركنسون، ويخففان أيضاً من الأعراض خارج الهرمية الناجمة عن الأدوية الدوائية.
3. السمية: تشمل سمية الجملة العصبية المركزية: غثاس، عدم انتباه، تخطيط، ذهان، إملاسات تأثيرات جانبية محيطية تكون نموذجية مشابهة لتأثيرات الأتروبيين. تتفاقم هذه الأدوية عسرة الحركة الأجل الذي ينجم عن الاستعمال المزمن لمضادات الذهان.

مهارة حفظية: التأثيرات الجانبية للأدوية الثابتة

(انظر الفصل 8 و 9)

بناءً على قدرتك على فهم المستقبلات التي تتأثر بالأدوية المستعمل في داء باركنسون، ما هي أنواع التأثيرات غير المرغوبة؟ عوالب المهارة الحفظية في آخر هذا الفصل.

المعالجة الدوائية للاضطرابات الحركية الأخرى

- A. الرعاش: إن الرعاش الأساسي والفيزيولوجي يشابه سريرياً مع الحالات المميزة لرعاش النوضعة. يمكن أن يتحسن الرعاش أو يتفاد استعمال حاصرات (β) بيتا مثل Propranolol. يجب استعمال حاصرات بيتا بحذر عند مرضى قصور القلب الاحتقاني، الربو، السكري وهبوط سكر الدم.
- B. مرض هنتنغتون ومتلازمة Gilles de la tourette: مرض مفتقتين عبارة عن اضطراب وراثي ينجم عن عدم توازن النقل العصبي الدماغي. يكون كولين أستيل ترايسفيراز ناقصاً في النوى القاعدية عند هؤلاء المرضى. تشمل المعالجة الدوائية استعمال الأدوية المثبطة (مثل tetraabenazine) أو مضادات الذهان (مثل Haloperidol و pherothiazine) التي تحصر مستقبلات الدوبامين. ثم تتيج الحاصلات الفارماكولوجية عند هؤلاء المرضى بتعزيز فعالية الغابا والأستيل كولين الدماغية. متلازمة Tourette عبارة عن اضطراب سهول السبب يستجيب على المعالجة بال Haloperidol وحاصرات المستقبلات D₂ الدوبامينية والتي تشمل: Mecamylamin, Pimozide، دواء حاصر العقد يدخل للجملة العصبية المركزية قد يفيد سريرياً في متلازمة Tourette.
- C. الأدوية السببية لسرعة الحركة: إن أعراض باركنسون الناجم عن أدوية الذهان عادة قابلة للعودة بتخفيض الجرعة الدوائية، أو بتعديل المعالجة الدوائية إلى دواء أقل سمية للوظيفة خارج الهرمية أو بإضافة حاصرات موسكارينية. لا يفيد إعطاء levodopa و bromocriptine لأن مستقبلات الدوبامين تكون معصورة بأدوية الذهان. عسرة الحركة الأبطأ المحدث بالأدوية المضادة للذهان من المحتمل أن يكون شكل من أشكال لحساسية يزوال التعصب، وإن يمكن معاكستها لا توجد معالجة نوعية متوفرة.
- D. ويلسون: اضطراب وراثي صاغر في استقلاب النحاس ينجم عنه تراكم أملاح النحاس في الكبد والأنسجة الأخرى. قد تكون الأدوية الكبدية والعصبية شديدة أهمية. تشمل المعالجة استعمال النيسيلاميد

كمادة خالية (dimethyloysteine)، حيث يزيل الزائد من النحاس. تشمل التأثيرات السمية للـ penicillamine اضطرابات هضمية ووهن عضلي واعتلال عصبي بصري واعتلال دموي.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، والمعرفة الجيدة للمتغيرات الرئيسية حيث يستطاع تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض.

| المتغيرات الرئيسية | الدواء الرئيسي | اسم المجموعة |
|---|---------------------------------------|--|
| | Levodopa | الأدوية المستعملة في داء باركنسون عليلة الدوبامين |
| | Carbidopa Tolcapone | مشاركة مع الليفودوبا مثبطات DOPA ديكاربوكسيلاز مثبطات COMT |
| Entacapone Pergolide, pramipexole, ropinirole | Benzatropine | معدلات الدوبامين |
| | Amantadine | مقلد الدوبامين غير المباشر |
| | Selegiline | مثبطات MAO |
| Biperiden, orphenadrine, trihexyphenidyl | Benztropine | مضادات المسكارين |
| | Propranolol | الأدوية المستعملة في الرجفان |
| | Haloperidol | الأدوية المستعملة في مرض هنتنغتون |
| Phenothiazines | Haloperidol, pimozide mecamylamine | الأدوية المستعملة في متلازمة Tourettes |
| | Penicillamine | الأدوية المستعملة في داء ويلسون |

الأسئلة

التوجيهات: إن كل من العبارات الخمسة أي أ-ح-ج-د-هـ غير التامة من هذا القسم تتبع بإجابات ذات أحرف أو منمنمات للعبارة.

اختر حرفاً واحداً كجواب أو متمم للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات 1-2: لقد أصبح بطء الحركة ضرورية علاجية ملحّة عند مريض ذكر عمره ستون عاماً مصاباً بداء باركنسون، وشيئت أن تبدأ معالجته بالليفودوبا.

1. كطبيب، يمكن أن تخبر المريض (واحد مقريه) جميع الحقائق عن الليفودوبا ما عدا:

- أخذ الدواء على جرعات مقسمة سوف ينقص من الفئان والإقياء
- يجب أن يكون حريص عندما يقف لأنه قد يشعر بالدوخة
- قد تحدث حركات عضلية سريعة غير مسيطر عليها
- قد يحدث اضطراب تكون (الجلد أحمر) - مزق تأثير جانبي للدواء
- قد يحسن الدواء الأعراض لفترة من الزمن ولكن ليس بشكل نهائي

2. كطبيب يصنف الليفودوبا، فإنك سوف تلاحظ

- يسبب تأثيرات جانبية سلوكية أقل شدة عند مشاركته مع Carbidopa
- تتمتع تأثيراته مع ازدياد تواتر العلاج
- يقي من التأثيرات خارج الهرمية للأدوية المضادة للذهان
- يقي من السرطان عند مريض الميالوما.
- يمتلك تأثير جانبي يشمل الارتشاح الرئوي.

3. السبب الرئيسي بأن Carbidopa ذو غائبة قيمة في داء باركنسون مع أن هذا المركب

- يمير الحاجز الدموي الدماغي
- يشهد MAO
- ينبط aromatic L- amino acid decarboxylase

- (D) يتحول إلى ناقل عصبي كاذب Catecholamine
(E) يشمل MAO نوع B
4. أي من العبارات التالية حول البروموكريبتين صحيحة؟
(A) يجب ألا يعطى للمرضى الذين يتناولون مضادات الموسكارين
(B) حتى يكون فعالاً في داء باركنسون يجب أن يستقلب إلى مركب فعال
(C) الدواء مضاد استئطاب عند مرضى ذوي قصة مرضية ذهانية
(D) يجب أن لا يعطى الدواء للمرضى الذين يتناولون مسبقاً الليفودوبا
(E) يحدث اضطراب عقلي شائع باستعمال الليفودوبا أكثر من البروموكريبتين
5. مريض عمره 72 عاماً مصاب بداء باركنسون مع تورم دائم وعضلات ومضغ وألم شديد في القدمين، يمكنك التخلص من هذه الأعراض خلال بضع أيام إذا أخبرت مريضك أن يتوقف عن تناول:
(A) Amantadine
(B) Benztropine
(C) Bromocriptin
(D) Levodopa
(E) Selegiline
6. مريض مصاب بداء باركنسون عولج بالليفودوبا، يعاني من حركات عضلية غير إرادية غير نظامية تؤثر على العضلات القريبة للأطراف، أي من العبارات التالية حول الأعراض صحيحة؟
(A) سوف تنقص الأعراض عادة إذا تم زيادة جرعة الليفودوبا
(B) إعطاء أدوية أخرى، تعمل مستقبلات الدوبامين سوف تتأقم عسرة الحركة
(C) يمكن أن تخفف الأعراض بمتابعة العلاج بالليفودوبا
(D) عسرة الحركة أقل احتمالاً أن تحدث في حال مشاركة الليفودوبا مع Carbidopa
(E) المشاركة مع الحاصرات الموسكارينية تقي من حدوث عسرة الحركة خلال المعالجة بالليفودوبا
7. مريض عمره 51 عاماً مصاب بداء باركنسون، يعالج بالليفودوبا والكاريبيدوبا مشاركة مع selegiline. حضر بأعراض اكتئاب شديد، المعالجة بمضادات الكآبة كانت سائلة، أي من الآتي هو مضاد للاستئطاب؟
(A) Amitriptyline
(B) Doxepin
(C) Imipramine
(D) Phenelzine
(E) Trazodone
8. فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في داء باركنسون، أي من العبارات التالية صحيحة؟
(A) يسبب الليفودوبا توسع حدقة ويمكن أن يؤثر سجة زرق حادة
(B) التأثيرات العلاجية المفيدة للأماندين تستمر لعدة سنوات
(C) الفائدة العلاجية الرئيسة للأدوية المضادة للموسكارين في داء باركنسون هي قدرتها على تخفيف بطء الحركة
(D) يجب عدم استعمال مقلدات مستقبلات الدوبامين في مرض باركنسون قبل تجربة الليفودوبا
(E) إن الاستعمال المشترك لـ Selegiline قد يزيد من التأثيرات الجانبية لليفودوبا
9. امرأة عمرها 50 عاماً، ذات صحة جيدة، بدأت تعاني من بطء التفكير وحركات التوائية في اللسان واليدين بالإضافة لاضطرابات عصبية. الدواء الأكثر ملاءمة للمعالجة هو:
(A) Amantadine
(B) Bromocriptine
(C) Haloperidole
(D) Levodopa
(E) Trihexyphenidyl
10. يجب الحذر الشديد لدى استعمال هذا الدواء (الأدوية من نفس المجموعة) عند مرضى باركنسون المصابين بضمامة بروتينات أو أمراض عضمية انسدادية.
(A) Benztropine
(B) Carbidopa
(C) Levodopa
(D) Ropinirole
(E) Selegiline

11. أي من المبرارات الآتية حول Pramipexole هي صحيحة؟

- (A) يفعّل مستقبلات بالدوبامين D₂
- (B) خط العلاج الأول في داء باركنسون
- (C) قد يسبب هبوط ضغط انتصابي
- (D) ليست مشتق من قلويدات الأروغوت
- (E) جميع ما ذكر أعلاه.

12. يجمي هذا الدواء من الانسمام العصبي بالـ MPTP. مادة كيميائية معروفة بتخريبها للأعصاب الدوبامينية

- في السبيل المخطط الأسود
- (A) Benzatropine
- (B) Entacapone
- (C) Levodopa
- (D) Ropinirole
- (E) Selegiline

13. قد يكون Toclapon مفيداً عند المرضى المعالجين بالليفودوبا . Carbidopa بسبب كونه:

- (A) يفعّل COMT
- (B) ينقص تشكّل 3-O - methyl dopa
- (C) يثبط نوع بيتا
- (D) يثبط عود التقاط الدوبامين
- (E) يحرر الدوبامين من النهايات العصبية.

14. أي من الأدوية التالية أكثر مناسبة في معالجة الرجفان الأسامي عند مريض لديه مرض رئوي؟

- (A) Diazepam
- (B) Levodopa
- (C) Metoprolol
- (D) Propranolol
- (E) Terbutaline

الأجوبة:

1. في وصف الليفودوبا، يجب إعلام المريض بالتأثيرات الجانبية للدواء والتي تشمل اضطراب هضمي، هبوط ضغط انتصابي، عسرة الحركة. وكذلك أن تصحح المريض أن التأثيرات العلاجية المفيدة لا يتوقع لها أن تستمر إلى ما لا نهاية. الازرقاق الشبكي هو تأثير غير مرغوب للعلاج بالأمانتدين. (D) الجواب.
2. بسبب الليفودوبا سمية محيطية قليلة وتأثيرات جانبية سلوكية كثيرة عندما تستعمل مشتركاً مع Carbidopa. لا يفيد الدواء في معاكسة اللا حركية والرجفان والصلابة الناجمة عن المعالجة الدوائية بالأدوية المضادة للذهان. الليفودوبا هو علبية الميلائين وقد يفعّل الميلائنوم الخبيثة. لا يترافق استعمال الليفودوبا مع سوء الوظيفة الرئوية. (B) الجواب.
3. Carbidopa هو مثبط لأنزيم aromatic L- ديكاربوكسيلاز، المسؤول عن تحويل الليفودوبا إلى دوبامين. وهو لا يدخل الجملة العصبية المركزية وهو يؤثر على الأنزيم الموجود في النسخ المحيطية (مثل الكبد). إن استعمال الـ Carbidopa مع Levodopa ينقص من الجرعة المطلوبة والتأثيرات الجانبية لليفودوبا. (C) الجواب.
4. استعمال العوامل الدوبامينية مع مضادات الموسكارين يعتبر علاج شائع لداء باركنسون. لا يعطى البروموكريتين كمعالجة مختلطة مع مضادات الموسكارين أو الأمانتدين. إذا أشرك الليفودوبا مع البروموكريتين فإن البروموكريتين أن تنقص جرعته لتضادي ظهور تأثيرات جانبية غير محتملة، التخليط، إهلاسات، هذيان تحدث بشكل شائع نتيجة هذه المشاركة. لا يحتاج البروموكريتين إلى التفعيل الحيوي لظهور تأثيراته المضادة لداء باركنسون. (C) الجواب.
5. إن الأعراض والعلامات الموصوفة من /حمرار /الأطراف /المؤلم هي من التأثيرات الجانبية للبروموكريتين. تصاب غالباً الأطراف البعيدة (القدمين واليدين). قد تحدث آلام مفصلية مع العلامات الموصوفة. (C) الجواب.
6. شكل «سدة عسرة الحركة الناجمة» عن الليفودوبا قد تختلف بشكل كبير بين المرضى. تحدث عسرة الحركة عند 80% من المرضى الذين يتناولون الليفودوبا لفترة طويلة. قد تتطور عسرة الحركة مع المعالجة المستمرة بالليفودوبا بالجرعة التي كانت متعملة بشكل جيد سابقاً. وهي تحدث بشكل شائع عند المرضى المعالجين بالليفودوبا مشاركة مع Carbidopa أو مع مقلدات مستقبلات الدوبامين الأخرى. حاصرات المستقبلات الموسكارينية لا تقي من حدوثها. (B) الجواب.

7. تذكر أن الليفودوبا هو حليلة للنور ايبي نغرين والايبي نغرين بالإضافة للدوبامين وكذلك بأن النور ايبي نغرين والايبي نغرين يستقلبان بشكل رئيسي بانزيم MAO نوع A. ويوجد منبطات غير اصطفائية لـ MAO، قد يسبب الليفودوبا نوب ارتفاع توتر شرياني. وإن مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة قد تتدخل في تأثير الليفودوبا ولكن ليست مضاد استقلاب في داء باركنسون.
8. قد يزيد الفعل الموسع للحديقة للليفودوبا من الضغط داخل العين، والدواء يجب أن يستعمل بحذر عند مرضى الزرق مفتوح الزاوية وهو مضاد استقلاب في الزرق المطلق الزاوية. وتأثير الأمانتين عادة محدود ليضع أسابيع فقط. قد تحسن مضادات الموسكارين من الرجفان والصلابة في داء باركنسون ولكن تأثيراتها قليلة على بطء الحركة. تستعمل مقلدات الدوبامين بشكل شائع كخط علاجي أولي في داء باركنسون. كمثبط اصطفائي لـ MAO نوع B، فإن Selegiline لا يؤثر التأثيرات غير المرغوبة للليفودوبا. الجواب (A).
9. إن الرقص الكشمي مع نقص القدرة العقلية والنفاس (زورانية) تشير إلى أن المريض لديه مرض هنتوتون. وتشمل الأدوية التي تحسن الحالة تلك التي تمتلك فعالية دوبامينرجية مثل مضادات النفاس. الجواب (C).
10. قد يسبب Benztropin احتباس بولي واضطرابات هضمية ويجب أن يستعمل بحذر عند مرضى ضخامة البروستات والأمراض الهضمية وهو مضاد استقلاب عند مرضى الزرق المطلق الزاوية، ويعتبر كذلك من مضادات الاستطباب النسبي لاستعمال هذه المجموعة من الأدوية عن مرضى باركنسون كونها تحصر المستقبلات الموسكارينية. الجواب (A).
11. إن Pramipexole هو مقلد لمستقبلات الدوبامين ويملك اصطفائية أكبر تجاه مستقبلات D₂ في الجسم المخطط. وهو ليس أرغوت ويبدو أنه أقل سمية من Bromocriptine و Pergolide. الـ Pramipexole و ropinirole غالباً ما يتم اختيارهما في معالجة داء باركنسون وغالباً ما يفيدان في الحالات المعقدة على الليفودوبا. تشمل التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية عسرة الحركة، هبوط ضغط انتصابي، ووسن. الجواب (E).
12. يسبب MPTP سوء وظيفة خارج هرمية شبيهة بداء باركنسون بتخريبه للأعصاب الدوبامينرجية في السبيل المخطط الأسود. يتطلب هذا التأثير السمي تشكل مستقبلات سمية ناتجة عن استقلاب MPTP بالـ MAO نوع B. يمكن الوقاية من السمية بالـ Selegiline المثبط الاصطفائي MAO نوع B يستعمل كمادة اختبار لداء باركنسون عند الحيوان. الجواب (E).
13. Teicapone هو مثبط لـ COMT، يستعمل مشتركاً مع الليفودوبا والـ Carbidopa. ينقص الدواء من تشكل (3OMD) اعتباراً من الليفودوبا. هذا يحسن الاستجابة عند المرضى على الليفودوبا، من خلال الازدياد الجزئي لمستويات الليفودوبا، وإنقاص المنافسة ما بين 3OMD والليفودوبا على مستوى النقل الفاعل بواسطة الحوامل عبر الحاجز الدموي الدماغي. الجواب (B).
14. تتدخل سوء وظيفة المستقبلات بيتا في إحداث الرجفان الأساسي، وعادة يتضمن تدبير الرجفان إعطاء البروبرانولول. ولكن الميتيرولول وهو أكثر اصطفائية لـ β_2 ، يتعادل بالفعالية وقد يكون أكثر ملاءمة عند مريض مصاب بمرض رئوي. الجواب (C).

جواب المهارة الحفظية: التأثيرات الجانبية للأدوية الذاتية

(انظر الفصل 8 و9)

تشمل الاستراتيجية العلاجية لداء باركنسون محاولة تعزيز وظائف الدوبامين ومعاكسة المستقبلات الموسكارينية للاستيل كولين. لذلك يجب توقع التأثيرات الجانبية المحيطة.

1. تشمل التأثيرات الجانبية الناجمة عن تفعيل الدوبامين المحيطي (أو مستقبلات الأدرنجية في حالة الليفودوبا) هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلبي (اضطراب نظم محتمل)، تومع حدة، وإقياءات.
2. تشمل التأثيرات الجانبية الناجمة عن حصار المستقبلات الموسكارينية المحيطية، جفاف فم، توسع حدة، احتباس بولي، واضطراب نظم قلبي.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على

- وصف نظرية الدوبامين في القسام.
- تدوين المستقبلات الرئيسية التي تحصر بالأدوية المضادة للذهان.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للذهان غير النموزجية.
- تحديد الخصائص والاستعمالات السريرية للأدوية الجديدة المضادة للذهان غير النموزجية.
- تدوين التأثيرات الجانبية الرئيسية للأدوية المضادة للذهان.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكورينمائية لليثيوم.

المفاهيم

الأدوية المضادة للذهان

الأدوية المضادة للذهان (المنعشات العصبية) تعتبر مقيدة في السيطرة على مرض الذهان. بما أن المرض غير قابل للشفاء بالمعالجة الدوائية، فإن أعراض القسام والتي تشمل اضطراب التفكير والسحب العاطفي وإهلاسات وهذيان قد يمكن إتقاصها بالأدوية المضادة للذهان. غالباً ما يكون هناك حاجة للمعالجة المديدة (سنوات) مما ينجم عنها سمية شديدة عند بعض المرضى.

A. التصنيف: تشمل المجموعات الكيميائية الرئيسية للأدوية المضادة للذهان الـ **Phenothiazines** (مثل **butyrphenones** و **Thioxanthenes** (مثل **thiotixene**) و **thioridazine**, **Chlorpromazenc**, **fluphenazine** (مثل **haloperidol**).

إن العديد من الأدوية الجديدة ذات بنية مختلفة مختلفة الدارة **heterocyclic** تفيد في معالجة القسام، وتشمل الـ **sertindole**, **quetiapine**, **risperidone**, **pimozide**, **molindone**, **olanzapine**, **loxapine**, **clazapine** في بعض الحالات، فإن هذه الأدوية غير النموزجية قد أثبتت بأنها أكثر فعالية وأقل سمية من الأدوية القديمة. ولكنها أغلى ثمناً من الأدوية القياسية المعتادة، وتوصف غالبيتها بأسماءها العلمية.

B. الحرائك الفارماكولوجية: تمتص الأدوية المضادة للذهان بشكل جيد عندما تعطى عن طريق الفم كونها منحلة بالدم وتدخل بنشاط للجسم العصبية المركزية والأنسجة والأخرى. العديد منها ترتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما. يجب أن يتم استقلاب هذه الأدوية بالإنزيمات الكبدية قبل أن تطرح وهي ذات أنصاف أعمار حيوية تسمح بإعطائها جرعة واحدة يومياً. وتتوفر أيضاً أشكال معدة للحقن للعديد من الأدوية **haloperidole** و **Thioridazine**, **Fluphenazine** وذلك لتحقيق معالجة بدئية سريعة.

C. آلية التأثير:

1. نظرية الدوبامين: تهدف نظرية الدوبامين في القسام إلى أن الاضطراب ناجم عن ازدياد سيني في الضفالية الوظيفية للناقل العصبي الدوباميني في بعض السبل العصبية الدماغية. بنيت هذه الفرضية على الملاحظات التالية: (1) الأدوية المضادة للقسام تحصر مستقبلات الدوبامين (خاصة مستقبلات D₂). (2) الأدوية المقلدة للدوبامين (مثل الأمفيتامين والليفودوبا) تؤهب للقسام (3) تم كشف زيادة كثافة المستقبلات الدوبامينية في بعض أجزاء من الدماغ عند بعض مرضى القسام غير المعالجين. إن نظرية الدوبامين ليست مقنعة بشكل تام بسبب أن الأدوية المضادة للذهان تؤثر جزئياً عند غالبية المرضى ولأن بعض الأدوية المؤثرة تمتلك جاذبية أعلى بكثير تجاه مستقبلات أخرى غير مستقبلات D₂.

2. مستقبلات الدوبامين: اُفقد تم تمييز خمسة أنواع من مستقبلات الدوبامين (D_1 - D_5). كل منها مرتبط بالبروتين G- ويحتوي على سبع مواقع عبر الغشاء الخلوي. إن المستقبل D_2 الذي وجد في النواة العنسية المنزلية وقشرة الدماغ وما تحت المهاد، ونواة accumbens، ترتبط سلبياً مع الأدينيل سيكلاز. ترتبط الفعالية العلاجية لغالبية الأدوية المضادة للذهان القديمة بآلفتها النسبية تجاه مستقبلات D_2 ، ولسوء الحظ أيضاً علاقة ارتباط ما بين حصار المستقبلات D_2 وسوء الوظيفة خارج الهرمية.
3. مستقبلات أخرى: تمتلك العديد من الأدوية المضادة للذهان ألفة عالية تجاه مستقبلات أخرى أكثر من ألفتها تجاه مستقبل D_2 . مثال ذلك التأثير الحاصر لمستقبلات ألفا الأدرنجية يرتبط بشكل جيد بالتأثير المضاد للذهان للعديد من الأدوية (جدول 1-29). Clozapine، عبارة عن دواء ذو تأثيرات حاصرة لمستقبلات D_2 و 5-HT₂ وهو ذو ألفة قليلة تجاه D_2 . غالبية الأدوية الجديدة غير النموذجية (risperidone، quetiapine، olanzapine و sertindole) تمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات 5HT₂، حتى أنها يمكن أن تتداخل مع مستقبلات D_2 ومستقبلات أخرى، معظم هذه الأدوية غير النموذجية أقل إحداثاً للتظاهرات خارج الهرمية من الأدوية الاعتيادية.

D. التأثيرات: إن حصر مستقبل الدوبامين هو التأثير الرئيس الذي يرتبط بالفائدة العلاجية للأدوية القديمة. تشمل السبل الدوبا منبرجة الدماغية القشرية المتوسطة - اللبية المتوسطة (التي تنظم الذكاء والمزاج) - المييل المخطط الأسود (وظيفة خارج هرمية) وسيل tuberoinfundibular (تسيطر على إفراز البرولاكتين) ومنطقة الزناد (CTZ: مسؤولة عن الإقياء). من المفترض أن تطل التأثيرات المضادة للذهان حصار المستقبلات الدوبامينية في المييل القشري المتوسط واللبي المتوسط وتأثير مشابه على منطقة الزناد أدت إلى الاستفادة من الخصائص المضادة للإقياء لبعض أدوية الذهان، تتجم التأثيرات غير المرغوبة عن حصر المستقبلات الدوبامينية في سيل الدوبامين الأخرى والتي تشمل سوء الوظيفة خارج الهرمية وفرض إفراز البرولاكتين (انظر أدناه). ويظهر الجدول 1-29 التأثيرات الحاصرة النسبية للمستقبل لاختلاف الأدوية المضادة للذهان.

2. الاستعدادات السريرية:

1. متاعبة القصور: تنقص الأدوية المضادة للذهان من الأعراض الإيجابية للقصور بما فيها فرط الفعالية والافتكار الفورية والمهشة، الإهلاسات والعميان، بالتدلي تستطيع تحسن من البيئة الوظيفية لمرضى المشاغل والعيادات الخارجية. قد تحتاج التأثيرات العلاجية المفيدة عدة أسابيع للظهور. إن فعالية الأدوية المضادة للذهان القديمة عموماً متعادلة، على الرغم أن بعض الأفراد قد يستجيبون بشكل أفضل على دواء محدد. لا يوجد أي من الأدوية التقليدية يمتلك تأثيرات أكثر مع الأعراض السلبية للقصور. من بين الأدوية الجديدة غير النموذجية، Olanzapine و Sertindole تحسن بعض الأعراض السلبية للقصور والتي منها عدم تطابق العواطف واضطرابها والسحب الاجتماعي. إن Clozapine و risperidone غالباً ما تكون هذه الأدوية مفيدة في حال المقاومة على الأدوية التقليدية.
2. استطبائات عصبية ونفسية أخرى: قد تفيد الأدوية المضادة للنفاس في المعالجة البديئة للنفس، وفي تدبير الأعراض النفاسية في الاضطرابات الوجدانية القسامية، في متلازمة Tourette's وفي تدبير النفاس السمي الناتج عن زيادة جرعة بعض منبهات الجملة العصبية المركزية. Molindone يستعمل في

الجدول 1-29: التأثيرات الحاصرة للمستقبلات النسبية للأدوية المنشئة العصبية.

| اسم الدواء | حصار D_2 | حصار D_1 | حصار α_1 | حصار 5HT ₂ | حصار M | حصار H ₁ |
|--|------------|------------|-----------------|-----------------------|--------|---------------------|
| غالبية الفينوثيازينات thioxanthenes | ++ | - | ++ | + | + | + |
| Thioridazine | ++ | - | ++ | + | + | + |
| Haloperidol | ++ | - | + | - | - | - |
| Clozapine | - | - | + | ++ | ++ | ++ |
| Molindone | - | - | - | ++ | ++ | ++ |
| Olanzapine | + | - | + | ++ | + | + |
| Quetiapine | + | - | + | ++ | + | + |
| Risperidone | + | - | + | ++ | + | + |
| Sertindole | ++ | - | + | ++ | + | + |
| | + | - | + | ++ | + | + |

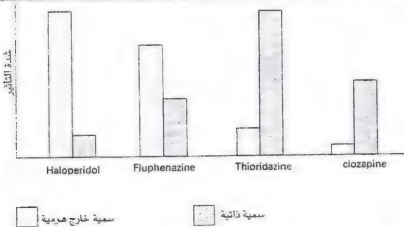
المفتاح: + حصار، - لا يؤثر. يشير عدد (+) إلى شدة حصار المستقبل.

متلازمة Tourrette's، ونادر ما يستعمل في الفصام.

3. استطببات غير نفسية: باستثناء thioridazine، فإن غالبية الفينوتيازينات تمتلك تأثير مضاد للإقياء، prochlorperazine يريح كدواء مفرد مضاد للإقياء. غالباً ما تمتلك الفينوتيازينات قصيرة السلسلة فعلاً حاصراً لمستقبلات الهيستامين H₁، مما يعطيها فائدة الاستعمال كمضادة للحكة ومركبة وتساهم في التأثيرات المضادة للإقياء.

F. السمية:

1. تأثيرات عصبية عكوسة: تشمل تأثيرات عصبية خارج هرمية معتمدة الجرعة مثل متلازمة شبيهة بداء باركنسون مع بطء الحركة والصلابة والرجفان. يمكن معاكسة هذه السمية بإنقاص الجرعة الدوائية ومعاكستها أيضاً بمشاركتها بأدوية حاصرة للموسكارين تحدث التأثيرات السمية خارج الهرمية غالباً بالـ Haloperidol (الشكل 29-1) والفينوتيازينات ذات سلسلة البيرازين الجانبية القوية التأثير (مثل Trifluoperazine Fluphenazine) يحدث داء باركنسون بشكل غير متواتر باستعمال Clozapine وأقل شيوعاً بالأدوية الجديدة مثل Sertindole, risperidone, olanzapine. من المظاهر سوء الوظيفة العصبية الأخرى العكوسة اللاحركية وضعف القوة، يستجيب هذه المظاهر على الـ Diphen hydramine وحاصرات الموسكارين.
2. عسرة الحركة الأجل: تشمل هذه السمية الهامة حركات رقصية كتمية في عضلات الشفاه والتجريف الفم وقد تكون غير عكوسة. وقد يتطور عسرة الحركة الأجل بعد عدة سنوات من المعالجة الدوائية المضادة للنفاس على الرغم من أنها ظهرت مبكرة خلال ستة أشهر. إن الأدوية المضادة للموسكارين والتي عادة تحسن من التأثيرات خارج الهرمية، تزيد عموماً من عسرة الحركة الأجل لا يوجد دواء فعال مؤثر لعسرة الحركة الأجل. لا يسبب Clozapine هذه الحالة. قد تتحسن حالة عسرة الحركة الأجل بشكل مؤقت بازدياد جرعة المنعش العصبي، هذا ما يدعو للتفكير بأن عسرة الحركة الأجل. قد تكون ناجمة عن حساسية مستقبلات الدوبامين.
3. تأثيرات ذاتية: تتجم التأثيرات الذاتية عن حصار المستقبلات الموسكارينية المحيطية والأدرنجية المحيطية ومن الصعوبة تدبيرها عند المرضى المسنين، يظهر التحمل للتأثيرات الذاتية مع متابعة العلاج. وكما هو مشاهد في الشكل 29-1، يمتلك thioridazine التأثيرات الذاتية الأقل والهالوبيريدول هو الأضعف، يمتلك clozapine والأدوية الجديدة تأثيرات ذاتية متوسطة.
 - a. حصار المستقبلات الموسكارينية: غالباً ما تظهر تأثيرات شبيهة بالأتروبين (جفاف فم، إمساك، احتباس بولي، اضطراب رؤية). خلال استعمال thioridazine والفينوتيازينات ذات السلامة الألفاتية (مثل كلوريومازين). تحدث هذه التأثيرات أيضاً بالـ Clozapine وغالبية الأدوية غير النموذجية ولكن لا تحدث بالـ Sertindole. التأثيرات المضادة للموسكارين العصبية المركزية قد تشمل تخليط سمي مشابه لما يحدثه الأتروبين ومضادات الكأبة ثلاثية الحلقة.
 - b. حصار المستقبلات الأدرنجية ألفا: يعتبر هبوط الضغط الشرياني الانتصابي الناتج عن حصر مستقبلات ألفا من المظاهر الشائعة للعديد من الأدوية، خاصة الفينوتيازينية. عند المسنين.



الشكل (29-1): التأثيرات السمية الذاتية والخارج هرمية للأدوية المضادة للدماغ (للفصام). تظاهرت التأثيرات السمية خارج الهرمية على شكل داء باركنسون وعسرة الحركة. وتتظاهر التأثيرات الذاتية من خلال حصر مستقبل ألفا (هبوط ضغط انتصابي) أو حصار موسكاريني (جفاف فم، اضطراب رؤية، احتباس بولي).

- يجب أخذ الاحتياطات لتفادي السقوط الناجم عن الإغماء. جميع الأدوية اللا نموذجية قد تسبب هبوط ضغط انتصابي، فشل القذف يعتبر مشكلة شائعة عند الرجال المعالجين بالفينوتيازينات.
3. تأثيرات استقلابية وغدية: تشمل فرط بروتاكتين الدم، زيادة الوزن، تدهي، غياب متلازمة سيلان الحليب، غياب الحلمة والقمم، تنجم هذه التأثيرات عن حصر مستقبلات الدوبامين في الغدة النخامية، حيث يعتبر الدوبامين المثبط الطبيعي المنظم لإفراز البرولاكتين.
4. المتلازمة الخبيثة للمنعشات العصبية: المرضى ذوي الحساسية النوعية للتأثيرات خارج الهرمية الناجمة عن أدوية الذهان قد يظهر لديهم فرط الحرارة الخبيث. تشمل الأعراض صلابة عضلية، نقص التعرق، فرط الحرارة، عدم استقرار ذاتي الذي قد يكون مهدد للحياة. تشمل المعالجة الدوائية استعمال Dantrolene وربما مقلدات الدوبامين.
5. التركيب: يعتبر علامة مميزة بالفينوتيازينات أكثر من بقية مضادات الذهان، ويوصف هذا التأثير على أنه غير سار من قبل الأشخاص غير النفسانيين. باستثناء sertindole فإن جميع الأدوية غير النموذجية تحصر مستقبلات الهيستامين فتحدث تأثير يساهم في التركيب.
6. تأثيرات سمية متفرقة: ضعف الرؤية الناجم عن ترسبات شبكية نتيجة استعمال thioridazine بالجورعات العالية من هذا الدواء قد يحدث أيضاً نقص في الناقلية القلبية قد ينجم اضطراب نظم بطيني مميّ، Sertindole يطيل مسافة QT مع تعجيل القلب الكهربائي. قد يسبب التأثير المستطين للمضلة القلبية اضطراب نظم قلبي. Clozapine: يسبب نقص محببات نسبته قليلة ولكنه هام (1-2%) ويالجرعات العالية قد يسبب اختلاجات.
7. السمية بفرط الجرعة: إن الانسسام بالأدوية المضادة للذهان ما عدا thioridazine ليس مميّاً. يستجيب هبوط الضغط الشرياني لإعاضة السوائل، تخفض المنعشات العصبية عتبة حدوث الاختلاجات وقد تسبب الاختلاج، الذي يمكن عادة تدبيره بإعطاء الديازيبام أو الفينيتوين. إن فرط جرعة thioridazine تسبب سمية قلبية ويالتالي فمن الصعوبة معالجتها.

مهارة حفظية: اليات المستقبل

(انظر الفصل 2 و6 و21)

تعمل الأدوية المضادة للذهان بدرجات مختلفة كعكاسات للعديد من المستقبلات بما فيها الأسيتيل كولين، الدوبامين، التور ابين، نقرين السيروتونين. ما هو المرسل الثانوي لكل من المستقبلات التالية التي تحصر بالأدوية المضادة للذهان؟

D₂, 1

M₃, 2

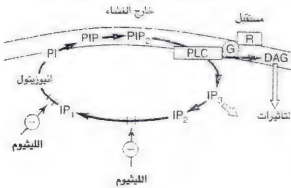
Alpha, 3

5H T_{2A}, 4

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الليثيوم والأدوية الأخرى المستعملة في الاضطراب ثنائي القطب (الاكتئاب الهوسي)

- A. الحرائك الفارماكولوجية: يمتص الليثيوم بسرعة من الأنبوب الهضمي ويتوزع في ماء الجسم ويخرج عن طريق الكليتين ونصف عمره حوالي 20 ساعة. يجب مراقبة مستوياته البلاسمية، خاصة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، لتقدير الجرعة الفعالة والأمنة. التركيز العلاجي البلاسمي هو 0.6-1.4 مئ/ل. قد يتبدل التركيز البلاسمي نتيجة تبدل ماء الجسم. لذلك فإن التجفاف والمعالجة بالدرات (تيازيدية) قد تسبب ازدياد الليثيوم في الدم إلى المستويات السمية. يزيد التوفيلين من التصفية الكلوية لليثيوم.
- B. آلية التأثير: لم تحدد آلية تأثير الليثيوم بشكل جيد. يثبط الدواء إعادة تدوير الفوسفاتونوزيد الغشائية العصبية التي تتدخل في استحداث الأينوزيتول ثلاثي الفوسفات (IP₃) ودي أسيل غليسرو (DAG). هذه المرسلات الثانوية هامة في النقل العصبي الذي يتوسط المستقبلات الأدرنرجية والموسكارينية المركزية. (الشكل 29-2).



الشكل 2-29: يبين تأثير الليثيوم على IP₃ و DAG كمركبات ثانوية. يظهر هذا المخطط التمثيلي غشاء مشبكي في الدماغ. PLC: فوسفوليباز C، بروتين G المرتبط، R: المستقبل، PIP₂، PIP، PI أشكال انتقالية لا IP₃ قد يسبب الليثيوم بتداخله في هذه الحلقة تنافس في الناقلية المشبكية.

C. الاستعمال السريري: تستعمل كاربونات الليثيوم في معالجة الاضطراب الوجداني ثنائي القطب (مرض الاكتئاب الهوسي). المعالجة المحافظة بالليثيوم تقتصر من السلوك الهوسي ومن تواتر وتراجع المزاج. إن المعالجة الدوائية بالمنشآت العصبية أو البنزوديازيبينات قد تكون مطلوبة في مرحلة العلاج البدئي بالليثيوم. الأدوية المضادة للكآبة قد تكون مطلوبة كسلاح مشاركن خلال مرحلة المعالجة المحافظة. الأدوية البديلة ذات الفائدة من اضطراب الوجدان ثنائي القطب تشمل gabapentin، cionazepam، corbamazepine و valproic acid.

B. السمية: التأثيرات العصبية الجانبية لليثيوم تشمل الرعش، الترنين، الهز، حكة قد تحدث ضخامة درقية، ولكن سوء وظيفة الدرق نادرة. قد يحدث بشكل شائع وبالمستويات العلاجية للدواء بيلة نفحة كلوية المنشأ قابلة للعودة. وتعتبر الوذمة من التأثيرات غير المرغوبة كثيرة التواتر أثناء المعالجة بالليثيوم: يحدث الليثيوم انتفاخات جلدية عديدة الشكل، وازدياد كريات البيض بشكل دائم. إن استعمال الليثيوم أثناء الحمل قد يزيد من حدوث التشوهات الخلقية (تشوهات إشتاين). إن الليثيوم مضاد استقلاب عند الأمهات المرضعات.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعات الدوائية التي تم مناقشتها في هذا الفصل الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل. والعوامل الأخرى الهامة يجب تمييزها إلى أية مجموعة نوعية تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | عوامل أخرى هامة |
|-----------------------------|----------------------------------|--|
| Phenothiazines Aliphatic | Chlorpromazine ¹ | |
| Piperidine | Thioridazine | Mesoridazine |
| Piperazine | Trifluoperazine | Perphenazine, fluphenazine |
| Thioxanthenes | Thiothixene | |
| Butyrophenones | Haloperidol | |
| Heterocyclics | Clozapine, molidone, Pimozide | Loxapine, olanzapine quetiapine, risperidone, sertindole |
| الأدوية المضادة للهوس | Lithium | Carbamazepine, ciorazepam, gabapentin, valproic acid |

¹ ملحوظة: يعتبر بعض المؤلفين الكلوربرومازين دواء محظور استعماله بسبب تأثيراته السمية التي تحدث بنسبة عالية

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من العبارات المرقمة أو غير المتامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو/و متممات للعبارات. اختر جواباً واحداً أو متمم للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. فيما يتعلق بالفرضيات المرتبطة بالأمس الفيزيولوجية المرضية للفصام: أي من العبارات التالية هي صحيحة؟
 - (A) أظهر التصوير بال Positron emission المطبقي وجود نقص مستقبلات الدوبامين عند مرضى الفصام المعالجين وغير المعالجين دوائياً
 - (B) تفيد الأدوية التي تخفض مستقبلات الدوبامين في تخفيف أعراض الفصام عند مرضى داء باركنسون
 - (C) ترتبط الفعالية السريرية للأدوية المضادة للفصام جيداً مع تأثيراتها الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرنجية
 - (D) يمكن أن يحدث الفصام المحرض بالأدوية دون تفعيل مستقبلات الدوبامين الدماغية
 - (E) تمتلك جميع الأدوية المضادة للفصام المؤثرة ألفة عالية تجاه مستقبلات الدوبامين D₂
2. وصف ال Fluphenazine لمريض ذكر عمره 20 عاماً، تحسنت أعراض الفصام لديه بشكل كافٍ له يقيم في منزله. يزور طبيبه بقاءة من الشكايات حول الأدوية التي يتناولها، أي من الآتي غير محتمل أن يكون في قائمته؟
 - (A) إمساك
 - (B) دوخة عند وقوفه السريع
 - (C) أصبح غير مهتماً بالجنس
 - (D) ألعاب زائد
 - (E) صعوبة قراءة الأحرف المطبوعة في الصحف
3. أي من العبارات التالية حول التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للفصام صحيحة؟
 - (A) الحدوث المتأخر للحركات الكمية الرقصية بالأدوية الاعتيادية المضادة للفصام ينقص بإعطاء الأدوية المضادة للموسكارين
 - (B) إن تصبغ الشبكية هو تأثير سمي معتمد على الجرعة الدوائية لا Clozapine
 - (C) يمكن أن يتناقص التملل وعدم الراحة غير المسيطر عليه عند مرضى يتناولون مضادات الفصام بازدياد جرعة الدواء.
 - (D) تحدث تفاعلات ضعف المقاومة بشكل نادر جداً باستعمال olanzapine
 - (E) إن اضطراب الرؤيا والاحتباس البولي من التأثيرات غير المرغوبة لا Haloperidol
4. إن الكلوريبرومازين دواء غير ملائم لتدبير
 - (A) الهوس الحاد
 - (C) متلازمة سيلان الحليب. انقطاع الطمث
 - (C) الانسمام بال Phencyclidine
 - (D) الاضطرابات الوجدانية الفصمية
 - (E) متلازمة Tourette's
5. ظهر لدى مريض مصاب ببطء الحركة، صلابة ورجفان خلال معالجته بال Haloperidol تم تبديل الدواء إلى thioridazine، حيث كان مفيداً في إنقاص الأعراض النفسية، ولم يحدث اضطرابات خارج هرمية لديه. الشرح الأكثر احتمالاً هو ذلك
 - (A) يمتلك thioridazine دواء أقل قوة تجاه مستقبلات D₂
 - (B) يمتلك Thioridazine تأثيرات أكبر حاصرة لمستقبلات ألفا الأدرنجية
 - (C) يفعل الهالوبيريديول الأعصاب GABAergic في الجسم المخطط
 - (D) يمتلك Thioridazine تأثيرات حاصرة مسيطرة على المستقبلات الموسكارينية الدماغية
 - (E) يخفض ال Haloperidol تحرر الدوبامين ما قبل الشبكي
6. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بمعالجة اضطراب الوجداني ثنائي القطب صحيحة؟
 - (A) سوف يخفف أو يحسن الليثيوم من الطور الهوسي للاضطراب ثنائي القطب خلال 24 ساعة
 - (B) ازدياد الوارد من كلور الصوديوم يعزز الانسمام بالليثيوم
 - (C) قد يحتاج لخفض جرعة الليثيوم عند المرضى الذين يتناولون التيازيدات
 - (D) تتعادل نسبة أطراح الليثيوم مع نسبة أطراح الكرياتينين
 - (E) لا يعبر الليثيوم الحاجز المشيمي
7. مريض ذكر عمره 30 عاماً وضع على معالجة دوائية لمشكلة نفسية. يشتكي أنه يشعر بالسطح (flat) وأصبح مرتبك مع الوقت. أصبح لديه زيادة في الوزن وفقدان الرغبة الجنسية. يلاحظ رجفان ضعيف بالأيدي على الحركة. وأخبرك بأنه كان يتناول دواء وأنه دائماً يشعر بالعطش مع ازدياد تواتر التبول. الدواء الأكثر احتمالاً أنه يتناوله هو
 - (A) Clonazepam
 - (B) Clozapine
 - (C) Haloperidol

- (D) Lithium
(E) Trifluoperazine
8. شاب شخص له الإصابة بالفصام. وتطور لديه معص عضلي شديد مع انفتال عنق (أجل) بعد فترة قصيرة من العلاج الدوائي بالهالوبيريديول. فالتصرف الأفضل سوف يكون
- (A) إضافة Clozapine إلى النظام العلاجي
(B) إيقاف الهالوبيريديول ومراقبة المريض
(C) إعطاء فموي لـ Diphenhydramine
(D) تحويل المريض إلى Fluphenazine
(E) حقن benztropine
9. اضطر مريض مصاب باضطراب ثنائي القطب لإعطاء معالجة مؤثرة بجرعات من الليثيوم بحيث تحقق مستوى بلاسمي 1.4-1.5 مئ/ل. بدء يعاني مؤخراً من ازدياد الفعالية الحركية، حبسة، تخطيط عقلي، سحب اجتماعي، فالتصرف الأفضل سوف يكون:
- (A) إضافة Amitriptyline إلى نظامه العلاجي
(B) متابعة Lithium وإضافة الهالوبيريديول
(C) إيقاف الليثيوم وإعطاء حمض الفالبروات
(D) إيقاف الليثيوم وإعطاء Clozapine
(E) زيادة جرعة الليثيوم
10. أي من العبارات التالية حول تأثيرات الفينوتيازينات صحيحة؟
- (A) تقلل المستقبلات الموسكارينية
(B) مضادة للإقياء
(C) تنقص التركيز البلاسمي للبرولاكتين
(D) ترفع عتبة الصرع
(E) ترفع الضغط الشرياني
11. مريض شاب عولج بدواء مضاد للنفاس لعدة أسابيع فأصبح يتعب بسرعة ويعاني من حمى دورية. وظهرت نعثات جلدية بالفحص الفيزيائي، أظهرت الدراسة المخبرية نقص الكريات البيض والصفائح. إذا وضع التشخيص بأن المريض يعاني من فقد المحبيبات المحدث بالأدوية، فإنه من المحتمل أن يكون قد عولج بـ:
- (A) Chlorpromazine
(B) Clozapine
(C) Haloperidol
(D) Olanzapine
(E) Risperidone
12. بمقارنة خصائص الـ Thioridazine مع أدوية المضادة للنفاس القديمة، فأي من العبارات التالية صحيحة؟
- (A) أكثر احتمالاً أن يسبب اضطراب خارج هرمي
(B) أقل احتمالاً أن يسبب احتباس بولي
(C) أكثر احتمالاً أن يكون آمنة عند المرضى ذوي قصة اضطراب نظم قلبي
(D) أقل احتمالاً أن يسبب جفاف فم
(E) أكثر احتمالاً أن يسبب سوء وظيفية عينية
13. خلال أيام من البدء بالمعالجة بالهالوبيريديول عند شاب ذكر تطور لديه صلابة عضلية معمة شديدة مع حمى عالية. في غرفة الإسعاف كان غير متماثل، مع ازدياد نظم القلب وهبوط ضغط شرياني وتغرق. أشارت الدراسة المخبرية لازدياد الكريات البيض مع ازدياد كرياتين كيناز. فالسبب الأشيع لهذه الأعراض بأن المريض كان يعاني من:
- (A) نقص المحبيبات
(B) خمج جرثومي شديد
(C) المتلازمة المنعشة العصبية الخبيثة
(D) الصعر التشنجي
(E) عسرة الحركة الآجل
14. يمتلك هذا الدواء ألفة عالية تجاه مستقبلات 5-HT₂ في الدماغ ولا يسبب تظاهرات خارج هرمية أو انسداد كبدي، وقد قرر بأن الدواء سوف يحسن من الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام.
- (A) Chlorpromazine
(B) Clozapine
(C) Fluphenazine
(D) Olanzapine
(E) Risperidone

3. تصوير الدماغ بال PET سكان عند مرضى القسام غير المعالجين يظهر ازدياد طفيف في مستقبلات الدوبامين. يجب تقادي حاصرات مستقبلات الدوبامين عند مرضى داء باركنسون. على الرغم من أن غالبية الأدوية التقليدية المضادة للقلق تحصر مستقبلات D₂. فإن هذا التأثير ليس مطلب مطلق لتأثير الأدوية المضادة للذهان، حيث أن Clozapine والأدوية الحديثة تمتلك ألفة ضعيفة تجاه هذه المستقبلات. إن الفعالية السريعة للأدوية المضادة للقلق لا ترتبط جيداً مع التأثيرات الحاصرات لمستقبلات بيتا. وإن تأثيرات Phencyclidine (PCP) مقارنة بشكل موازي لنوب القسام الحاد. ولكن PCP لا يمتلك تأثيراً على مستقبلات الدوبامين الدماغية. الجواب (D).
2. تحدث التأثيرات بفالينية الفينوثيازينات، تعمل هذه الأدوية أيضاً كمضادة لمستقبلات الموسكارينية والأدرنجية ألفا. ويعتبر حدوث هبوط ضغط انقباضي واضطراب الرؤية والإسهال من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة وكذلك جفاف الفم. قد تتج التأثيرات على الرغبة الجنسية من ازدياد البرولاكتين أو من تحول الأندوجينات إلى استروجينات في الأنسجة المحيطية. الجواب هو (D).
3. تحرض حاصرات الموسكارين على عسرة الحركة الأجل. وقد تتحسن رهبة الجلسن (تقلل وعدم الراحة غير مسيطر عليه) الناجم عن الأدوية المضادة للقلق بانقاص جرعة الدواء. لا يحدث سوء وظيفة عينية باستخدام Clozapine. إن الأدوية المضادة للقلق القديمة خاصة التي تمتلك تأثير معاكس قوي للمستقبلات الدوبامينية. قد تسبب عسرة مقوية حاد كظلمة مبكرة أثناء العلاجية. يمتلك ال Clozapine تأثيرات قليلة حاصرة للدوبامين ومن غير المحتمل أن يسبب هذا النوع من التأثيرات غير المرغوبة. لا يحصر الهالوبيريدول المستقبلات الموسكارينية. الجواب (D).
4. قد يحدث فرط برولاكتين الدم ومتلازمة سيلان الحليب. انقطاع الطمث كتأثيرات جانبية خلال المعالجة بالأدوية المضادة للقلق التي تحصر مستقبلات الدوبامين في السبيل ال Tuberoinfundibular. هذا بدوره يقي من التأثير المثبط الطبيعي للدوبامين على تحرير البرولاكتين من الغدة النخامية الأمامية. الجواب (B).
5. تحدث تأثيرات باركنسون غير مرغوبة بشكل شائع بالهالوبيريدول أكثر من ال Thioridazine. يمكن شرح ذلك بأن thioridazine له تأثيرات حاصرة أكثر وضوحاً على المستقبلات الموسكارينية الدماغية. يعاوض هذا التأثير بشكل جزئي على مستوى حصار المستقبلات الدوبامينية في السبيل المخطط الأسود، لذا تكون الوظيفة خارج الهرمية محتفظ بها. احتمال آخر (ليس مذكوراً) بأن الهالوبيريدول يمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات D₂ الدوبامينية أكثر من Thioridazine.
6. إن التأثيرات السريعة لليثيوم بطيئة بدء التأثير وقد لا تظهر قبل أسبوع أو اثنين من بدء العلاج. يطرح الليثيوم عن طريق الكلية بنسبة 20% نسبة إلى الكرياتينين. وتتأثر تصفيته بالعديد من العوامل والتي تشمل وظيفة الكلية، تركيز صوديوم المصل، حالة الإمالة، الحمل، وتزامن استعمال أدوية أخرى. إن تراكيز الصوديوم البولية الكبيرة تثبت من عود الامتصاص الأنبوبي لليثيوم. مما ينقص من مستوياته البلاسمية. قد تنقص التبايزات من التراكيز البلاسمية لليثيوم عن طريق إنقاصها لحجم الدم. أي دواء يستطيع أن يعبر الحاجز الدموي الدماغي يستطيع أن يعبر المشيمة الجواب (C).
7. إن التخليط الذهني، تبدلات، مزاج، نقص الرغبة الجنسية، زيادة الوزن جميعها أعراض قد لا ترتبط بإعطاء الدواء. بينما الأدوية النفسية والتي تشمل تلك تستخدم في معالجة النفس واضطرابات الوجدان قد تكون مسؤولة عن مثل هذه الأعراض. إن الرجفان وأعراض البيلة القهقه الكولية المنشأ هي من التأثيرات غير المرغوبة لليثيوم والتي يمكن أن تحدث بالمستويات الدوائية العلاجية للدواء. الجواب (B).
8. إن تفاقمات عسرة الحوية الحادة هي عادة شديد الألم ويجب معالجتها مباشرة بالإعطاء الخلالي لدواء حاصر للموسكارين. إن إضافة Clozapine سوف لن يقي. ال Thioridazine هو مثاثة الهالوبيريدول فهو قد يسبب عسرة الحوية الحاد. إن الإعطاء القوي diphenhydramine يكون محتشاً ولكن قد يجد المريض صعوبة في لها وسوف تأخذ وقت أطول لتؤثر. الجواب (E).
9. إن الأعراض الموصوفة عند هذا المريض هي تأثيرات سمية ناجمة عن الليثيوم، والمستوى البلاسمي المرغوب هو 0.7-1.4 ملل/لتر، ولكن قد تحدث السمية في المستوى العلاجي الأعلى من هذا المدى عند بعض المرضى. إن رفع الجرعة الفوائية لليثيوم سوف يزيد من تركيزه الدموي ويضخم الأعراض. إن إضافة amitriptyline أو الهالوبيريدول إلى هذا النظام العلاجي سوف لن يخفف من هذه المشكلة. ومحاولة استخدام دواء بديل (مثل Clonazepam, Carbamazepine أود valproic acid) يعتبر ملامعاً. إن Clozapine هو دواء ذو فعالية قليلة في الاضطراب ثنائي القطب. الجواب (C).
10. باستثناء ال Thioridazine، تمتلك الفينوثيازينات تأثيرات مضادة للإبقاء قوية. إن الفينوثيازينات القصيرة المآسل الجانبية تمتلك تأثير هام كحاصر لمستقبل الهيستامين H₁ وتستعمل لتخفيف الحككة أو كما هي حالة البروميتازين، كمركن قبل العمل الجراحي. جميع ما بقي من الخيارات المدونة هي معاكسة. الجواب (B).
11. يحدث نقص الحبيبات عند نسبة قليلة من المرضى الذين يتناولون ال Clozapine. قد يتطور هذا الاضطراب الممتد خلال 6 إلى 18 أسبوع من المعالجة.

تعتبر السمية النميرية عكسية إذا تم إيقاف تناول Clozapine مباشرة فينبع ذلك نقص هام في تعداد الكريات البيض. الجواب (B).

12. تعتبر التأثيرات الجانبية الشبيهة بالأتروبيس أكثر شيوعاً وسيطرة باستعمال thioridazine من الفينوثيازينات الأخرى، ولكن الدواء أقل احتسلاً في إحداثه لمساء الوظيفة خارج الهرمية. تسبب الجرعات الكبيرة من thioridazine ترسبات شبكية والتي بتطور الحالة تحدث ما يشبه التهاب شبكية صباغي. فقد يشتكي المريض من الرؤيا الممتعة. يملك الدواء تأثيرات شبيهة بالكينيدين وتأثيراته على القلب، ويزيادة جرعته قد يسبب اضطراب نظم قلبي وحصار في النقل القلبي. الجواب (E).
13. تتميز المتلازمة الخبيثة المنشأة العصبية بصلاية عضلة، حمى شديدة، عدم ثبات ذاتي. قد تتجم هذه المتلازمة عن حصار سريع لمستقبلات 5-HT₂ عند المرضى الذي لديهم حساسية عالية للتأثيرات خارج الهرمية للأدوية المضادة للنقاس. يشمل التدبير السيطرة الفيزيائية على الحمى، استعمال المرخيات العنضلية (مثل diazepam أو dantrone). ومن المحتمل إعطاء مثقل لمستقبل الدوبامين مثل البروموكريتين. كما هو حال غالبية الأدوية التي تزيد من الفعالية الدوبامينرجية، فإن البروموكريتين قد يفاقم أعراض النقاس.
14. تمتلك العديد من الأدوية المضادة للنقاس ألفة عالية تجاه مستقبلات 5-HT₂ أكثر من ألفتها تجاه مستقبلات الدوبامين. ولكن بما أن Clozapine يمتلك سمية دوائية فقد تحول الاهتمام إلى olanzapine و risperidone، كلاهما يحد من مستقبلات 5-HT₂. على الرغم من أن الخطورة قليلة، فقد تبين أن risperidone يسبب سوء وظيفة خارج هرمية تشمل عمرة الحركة الآجل. الجواب (D).

جواب المهارة الجفئية: آليات المستقبل
(انظر الفصل 6.2 و 21)

1. D₂: مرتبطة مع G_i، cAMP↓.
2. M₃: مرتبطة مع G_q، IP₃↑، DAG.
3. α₁: مرتبطة مع G_q، IP₃↑، DAG.
4. 5-HT_{2A}: مرتبطة مع G_q، IP₃↑، DAG.

مضادات الاكتئاب

30

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآليات المحتملة والخصائص الرئيسية لمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.
- تدوين التأثيرات السمية التي تحدث في سياق المعالجة المزمنة بالجرعات العالية الحادة من مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.
- تحديد الجيل الثاني والثالث من مضادات الكآبة مختلفة الدارة (heterocyclic) وخصائصها المميزة.
- تحديد مثبطات عود النقاط السيروتونين وتدون خصائصها الرئيسية.
- وصف الاستعمالات العلاجية والتأثيرات السمية لمثبطات MAO.
- تحديد التداخلات الدوائية الرئيسية المرافقة للأدوية المضادة الكآبة.

تعلم التعاريف التالية

| المصطلح | التعريف |
|--|---|
| النظرية الأمينية للمزاج | يقول هذه الفرضية بأن الاضطرابات الاكتئابية الكبرى تنجم عن نقص وظيفي في النورإيبيني نقرين أو السيروتونين في المشابك العصبية المركزية |
| ثلاثية الحلقة | مجموعة من الأدوية المتشابهة بنوياً، تشبه الفينوتيازينات كيميائياً، تحصر عود التقاط كل من النورإيبيني نقرين والسيروتونين |
| مضطبات MAO | أدوية تثبيط الموتو أمينو أكسيداز النوع A، المسؤولة عن استقلاب النورإيبيني نقرين والسيروتونين، أو الموتو أمينو أكسيداز النوع B المسؤولة عن استقلاب الدوبامين |
| مضطبات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية | مجموعة من الأدوية تثبيط اصطناعياً نواقل السيروتونين في غشاء النهاية العصبية، |
| مختلف الحلقة (الجيل الثاني) والثالث من مضادات الاكتئاب | أدوية ذات بنى كيميائية مختلفة، يمتلك العديد منها تأثيرات مختلفة عن مضادات الكابة ثلاثية الحلقة أو مضطبات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية |

آليات عمل

الاكتئاب حالة شائعة، وهو يتظاهر نفسياً وفيزيائياً، هناك ثلاثة أنواع رئيسية للاكتئاب هي: (1) الاكتئاب القاطعي، يحدث نتيجة استجابة للحوادث الخارجية، (2) اضطراب الوجدان ثنائي القطب (اكتئاب هوسي) وصف في الفصل 29 و (3) اضطراب الاكتئاب الرئيسي أو الاكتئاب الداخلي، وهو اضطراب المزاج دون وجود سبب واضح طبي. الأدوية المستعملة في الاكتئاب الرئيسي هي موضوع البحث في هذا الفصل.

النظرية الأمينية للمزاج تعتمد على أن الأمينات الدماغية خاصة النورإيبيني نقرين (NE) والسيروتونين (5-HT) هي وسائط عصبية ناقلة في السبل المسؤولة عن المزاج. ملقباً للنظرية الأمينية، فإن النقص الوظيفي في فعالية مثل هذه الأمينات سوف ينجم عنه الاكتئاب، وإن ازدياد الفعالية الوظيفية سوف ينجم عنه ارتفاع المزاج. الصعوبات التي تواجه هذه النظرية تشمل (1) الأدوية المضادة للكابة تسبب تبدلات في الفعالية الأمينية خلال ساعات، ولكن ربما تحتاج لأسابيع لتحقيق التأثيرات العلاجية السريعة، (2) إن غالبية مضادات الكابة تسبب التحطيم الأدنى للمستقبلات الأمينية و (3) على أقل واحد فقط من مضادات الكابة J bupropion يمتلك تأثيرات قليلة على النورإيبيني نقرين والسيروتونين الدماغية.

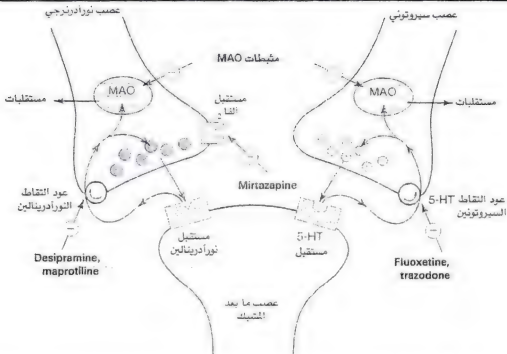
A. التصنيف والحوادثك الفارماكولوجية: يبين الشكل 1-30 المجموعات الرئيسة للأدوية المضادة للاكتئاب: مضادات الكابة ثلاثية الحلقة، مضادات الكابة المختلفة الحلقة، مضطبات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية ومضطبات الموتو أمينو أكسيداز.

د. ثلاثيات الحلقة (TCAs): إن مضادات الكابة ثلاثية (مثل imipramine أو Amitriptyline) الحلقة تشابه بنوياً مع الفينوتيازين المضاد للنفاس وتتشارك معها بالتأثيرات الفارماكوديناميكية. تتمتع ثلاثية الحلقة بشكل جيد عن طريق الفم. ولكنها تخضع للاستقلاب بالعبور الأولي. تمتلك حجم توزع كبير وغير قابلة للزوال عن طريق التحال.



الشكل 1-30: المجموعات الرئيسة للأدوية المضادة للاكتئاب.

- يجب أن تخضع للاستقلاب الكبدي الشديد قبل طرحها، أنصاف أعمارها البلاسمية 8-36 ساعة مما يقبل بأن تعطى جرعة واحدة يومياً. تمتلك بعض مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مستقبلات فعالة.
2. **مختلفة الحلقة:** تختلف هذه الأدوية بنيوياً وتشمل الجيل الثاني من مضادات الكآبة (مثل **trazodone**، **venlafaxine**، **nefazodone**) وأدوية الجيل الثالث الجديدة (**maprotiline**، **bupropion**، **amoxapine**، **mirtazapine**). تتشابه الحرائك الفارماكولوجية لفعالية هذه الأدوية مع الأدوية ثلاثية الحلقة، يستثنى من ذلك **trazodone** و **Nefazodone** حيث أنصاف أعمارها أقصر تماماً ويتطلب إعطاؤهما 2-3 مرة باليوم.
3. **مبطلات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية: (SSRIs):** الـ **Fluoxetine** هو الدواء الرئيسي من هذه المجموعة الدوائية، يثبط اصطناعياً عود التقاط السيروتونين، جميع أفراد هذه المجموعة تخضع للاستقلاب الكبدي وأنصاف أعمارها ما بين 18-24 ساعة. ولكن الـ **Fluoxetine** يمتلك مستقبل فعال ونصف عمره عدة أيام. لا يمتلك العناصر الأخرى في هذه المجموعة (مثل **paroxetine**، **citalopram**، **sertraline**) مستقبلات مديدة التأثير.
4. **مبطلات MAO (MAOIs):** تتشابه هذه الأدوية (مثل **isocarboxazid**، **tranylcypromine**، **phenelzine**) تتشابه مع الأمفيتامين وهي فعالة عند إعطائها عن طريق الفم. تثبط كلاً من MAO-A (التي تستقبل الثورابيي نقرين، السيروتونين والتيرامين) و MAO-B (التي تستقبل الدوبامين). **Tranylcypromine** هو الأسرع في بدء التأثير ولكنه قصيرة مدة التأثير (حوالي الأسبوع) مقارنة مع باقي مبطلات MAO (مدة التأثير تتراوح 2-3 أسابيع). على الرغم من طول مدة التأثير هذه، تعطى مضادات الكآبة المثبطة لـ MAO يومياً. هذه الأدوية مثبطة للأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء وتسبب العديد من التداخلات الدوائية.
- B. **آليات تأثير مضادات الكآبة:** يبين الشكل 2-30 الأمان الرئيسية لتأثير مضادات الكآبة في مشابه الجملة العصبية المركزية. على الرغم من تعدد الآليات فإن غالبية مضادات الاكتئاب تسبب تفعيل وتقوية تأثيرات النواقل العصبية للثورابيي نقرين، سيروتونين، أو كلاهما. المستثنى الوحيد هو **bupropion** حيث يعمل بآلية غير معروفة. إن الاستعمال للمبطلات ثلاثية الحلقة ومبطلات MAO يؤدي إلى التنظيم الأدنى لمستقبلات بيتا الأدرنرجية ولكن هذا لا يحدث باستعمال SSRIs.



الشكل 2-30: الأمان المحتملة لتأثير مضادات الاكتئاب. إن تثبيط عود التقاط الثورأدرينالين والسيروتونين يزيد من الفعاليات المشبكية لهذه النواقل العصبية، إن تثبيط MAO في المخازن ما قبل المشبكية يزيد من الثورأدرينالين والسيروتونين، الذي يؤدي بدوره لزيادة تأثير النواقل العصبية. إن حصار مستقبل 5-HT ما قبل المشبك يمنع حدوث التثبيط بالتقويم الراجع لتحرر الثورأدرينالين. لاحظ: هناك تأثيرات حادة لمضادات الاكتئاب.

1. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة: يتضمن تأثير الأدوية ثلاثية الحلقة تثبيط آليات عود التقاط النورايبي نفرين والسيروتونين (عود الانقماش مسؤول عن إلقاء التأثيرات المشبكية لهذه النواقل) في الدماغ. تؤدي هذه النتائج إلى تقوية تأثيرات الناقل العصبي في مستوى المستقبلات ما بعد المشبك.
2. مضادات الاكتئاب مختلفة الحلقة: يختلف التأثير الحاد للأدوية مختلفة الحلقة. تثبيط بعض أدوية الجيل الثاني عود التقاط NE (مثالها maprotiline)، تمتلك أدوية أخرى تأثير على عود التقاط السيروتونين (مثالها trazodone، انظر الجدول 2-30). الجيل الثالث Venlafaxine ليس من ثلاثية الحلقة، وهو مثبط قوي لكل من نواقل NE و 5-HT. يزيد الـ Mirazapine تحرك الأمين من النهايات العصبية بمعاكسته مستقبلات α الأدرينية ما قبل المشبك عن طريق تثبيط التلقم الراجع.
3. مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية: تمتلك هذه المجموعة تأثيراً شديداً ذو اصطفاوية عالية على نواقل 5-HT.
4. مثبطات MAO: تزيد من مستويات الأمين من خلال تدخلها مع استقلابها في مستوى النهايات العصبية، مسببة بذلك ازدياد محتوى الحويصلات من النورايبي نفرين والسيروتونين. عندما تطرح محتويات الحويصلات نتيجة التمثيل العصبي، يزداد مقدار الأمينات المتحررة مما يعزز من تأثيرات هذه النواقل العصبية.

C. التأثيرات الفارماكولوجية:

1. حصار التقاط الأمين: الأدوية التي تحصر نواقل NE في الجملة العصبية المركزية (مثل ثلاثيات الحلقة) أيضاً تثبيط عود التقاط NE في النهايات العصبية في الجملة العصبية الذاتية. بشكل مشابه تزيد مثبطات MAO من NE في النهايات العصبية الودية. في كلا الحالتين، قد يؤدي ذلك إلى تأثيرات ذاتية ودية محيطة. وإن الاستعمال المديد لمثبطات MAO قد ينقص من الضئط الشرياني.
2. التركيب: يعتبر التركيب من التأثيرات العصبية المركزية الشائعة للأدوية ثلاثية الحلقة (على الرغم أنه أقل باستعمال Protriptyline و Desipramine) وشاذية الأدوية المختلفة الحلقة (جدول 2-30). إن من الشائع أن تسبب مثبطات MAO، مثبطات عود التقاط السيروتونين و bupropion تأثيرات منبهة للجملة العصبية المركزية.
3. حصار المستقبلات الموسكارينية: يتم معاكسة المستقبلات الموسكارينية بجميع مضادات الكابة ثلاثية الحلقة وبشكل خاص amitriptyline و doxepin (جدول 2-30).

جدول 2-30: التأثيرات الفارماكوديناميكية لمضادات الكابة ثلاثية الحلقة الشائعة، ولأدوية مختلفة الحلقة ومثبطات عود التقاط السيروتونين.

| اسم الدواء | التركيب | حصار المستقبلات الموسكارينية | حصار عود التقاط NE | حصار عود التقاط 5HT |
|---|---------|------------------------------|--------------------|---------------------|
| ثلاثية الحلقة Amitriptyline doxepin | +++ | +++ | ++ | +++ |
| Desipramine, protriptyline | + | + | +++ | - |
| Imipramine, nortriptyline | ++ | ++ | ++ | +++ |
| مختلفة الحلقة (الجيل الثاني) Amoxapine | ++ | ++ | ++ | + |
| Bupropion | - | - | - | - |
| Trazodone | +++ | - | - | ++ |
| Maprotiline | + | ++ | +++ | - |
| مختلفة الحلقة (الجيل الثالث) Mirtazapine | +++ | - | - | - |
| Nefazodone | ++ | --- | - | + |
| Venlafaxine | - | - | --- | ++ |
| مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية (SSRIs) Fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline | - | - | - | +++ |

مفتاح: - لا يؤثر ++ تأثير متوسط
+ تأثير خفيف +++ تأثير شديد

يبدو أن العوامل الجديدة أقل تأثيراً على المستقبلات الموسكارينية. وإن التأثيرات الشبيهة بالأثريون قليلة الحدوث بمثبطات عود النطاق السيروتونين الاصطناعية و bupropion و trazodone .

4. التأثيرات القلبية الوعائية: تحدث هذه التأثيرات بشكل شائع باستعمال ثلاثيات الحلقة وتشمل هبوط الضغط الشرياني نتيجة حصار مستقبلات ألفا وتثبيط النقل القلبي الذي قد يسبب بدوره اضطراب نظم قلبي.

5. الاختلاجات: بسبب أن عبء الاختلاجات تكون منخفضة بالأدوية ثلاثية الحلقة ومثبطات MAO، فقد تحدث الاختلاجات بالجرعات الزائدة من هذه الأدوية. وتسبب أيضاً الجرعات الكبيرة من maprotiline ومثبطات عود النطاق السيروتونين الاصطناعية الاختلاجات.

D. الاستعمال السريري:

1. الاضطرابات الاكتئابية الكبرى: يعتبر الاكتئاب الداخلي المنشأ من الاستطبايات الرئيسية لاستعمال مضادات الاكتئاب. يختلف المرضى باستجابتهم للأدوية. تعتبر الأدوية الجديدة (SSRIs)، بعض مخلفات الحلقة من الأدوية الموصوفة بشكل واسع بسبب تحمل تأثيراتها الجانبية والأمان في حال زيادة جرعتها، وقد تكون أحياناً مفيدة عند المرضى المعندين على العلاج بثلاثية الحلقة أو مثبطات MAO. كعلاج دوائي بديل. إن الأدوية ثلاثية الحلقة أكثر فائدة عند المرضى ذوي التخلف المعنّي، والمصابين باضطراب النوم، نقص الشهية، ونقص الوزن، قد تكون مثبطات MAO أكثر فائدة عند مرضى القلق والرهاب وداء المراق. قد تنقص مثبطات عود النطاق السيروتونين الاصطناعية من الشهية، وغالباً المرضى ذوي الوزن الزائد ينقص وزنهم لدى استعمال هذه الأدوية، على الأقل خلال 6-12 شهر الأولى من المعالجة.

2. استعمالات سريري أخرى: تستعمل أيضاً الأدوية ثلاثية الحلقة من معالجة اضطراب الوجدان ثنائي القطب، هجمات الهلع الحاد، اضطراب الرهاب (قارن مع Alprazolam، فصل 22) سلس البول، حالات الألم المزمن. إن cimetidine ومثبطات عود النطاق السيروتونين الاصطناعية بما فيها fluvoxamine قيد في اضطرابات التوساس القهري. وتفيد أيضاً مركبات SSRIs عند المرضى الذين يعانون من هجمات الهلع، الرهاب الاجتماعي، القهري (شهوة البقرة). المتلازمة الطمعية المبكرة (PMS) وقد تفيد أيضاً في معالجة الاعتماد الكحولي. يفيد استعمال Bupropion في معالجة المرضى الذي يحاولون السحب من الاعتماد النيكوتيني.

E. السمية:

1. ثلاثية الحلقة: يمكن التنبؤ بالتأثيرات غير المرغوبة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة من تأثيراتها الفارماكوديناميكية وتشمل (1) تركيز زائد إنهاك تعب وأحياناً تقيح (2) تأثير مقلد لودي تشمل تصرع، قلب، إثارة، تفرق، وأرق. (3) تأثيرات شبيهة بالأثريون (4) هبوط ضغط انتصابي، شذوذات ECG واعتلال عضلة قلبية (5) رجفان وتشنج حسي (6) زيادة وزن. تعتبر الجرعة الزائدة من ثلاثيات الحلقة ذات خطورة كبيرة وإن تناول كمية من الدواء دفعة واحدة مخصصة لتكون على أسبوعين قد تكون مميتة. تشمل التظاهرات (1) إثارة، هذيان، إثارة عصبية عضلية، اختلاجات وسبات (2) تثبيط تنفسي ووهط دوراني. (3) حمى مفرطة و (4) نقص النقل القلبي واضطراب نظم قلبي شديد. من خصائصها 3Cs: السبات (coma)، اختلاجات (Convulsions) وتسمم قلبي (Cardiotoxicity).

تشمل التداخلات الدوائية ثلاثيات الحلقة (جدول 30-3) تثبيط تازري للجبهة العصبية المركزية عند مشاركتها مع مثبطات مركزية مثل الإيثانول، الباربيتورات، البنزوديازيبينات والأفيونات. قد تسبب ثلاثيات الحلقة معاكسة التأثير المضاد لارتفاع الضغط الشرياني للغواتدين وذلك بمنع نقلها في النهايات العصبية الودية. ويشكل أقل شيوفاً، قد تتداخل مع التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني للميتل نورايني فترين (المستقلب النعال للميتل دوبا) والكولونيدين.

2. السمية الدوائية للمجموعة المختلفة الحلقة: يسبب كلاً من trazodone و Mirtazepine تأثيرات مركبة. وتسبب كلاً من Amoxapine، maprotiline و trazodone تأثيرات ذاتية أحياناً. إن Amoxapine هو حاصر لمستقبلات الدوبامين وقد يسبب لا حركية وباركنسونية ومتلازمة سيلان الحليب. انقطاع الطمث. تشمل التأثيرات غير المرغوبة لـ bupropion الدوخة وجفاف الفم، ويفاقم حالة النفاس، والجرعات العالية منه تسبب اختلاجات. إن الاختلاجات والسمية القلبية من الملامح البارزة لزيادة جرعة amoxapine و maprotiline. يمتلك الـ Venlafaxine تأثيرات منهية شبيهة بـ SSRIs. إن كلاً من Venlafaxine و nefazodone يثبطان أنزيمات السيتروكروم P450. وبالتالي فإن nefazodone يثبط استقلاب Venlafaxine و triazolam و alorazolam ويثبط الـ Venlafaxine استقلاب الهالوبيريدول (انظر الجدول 30-3).

3. سمية SSRIs: قد يسبب Fluoxetine والأدوية الأخرى من مجموعة SSRIs غثيان، صداع، قلق، إثارة، أرق سوء وظيفة جنسية. يمكن التخفيف من النرفزة بالبدء بجرعات مخفضة أو مشاركتها مع البنزوديازيبينات. التأثيرات خارج الهرمية التي تظهر مبكرة في المعالجة ربما تشمل الا حركية، سوء الحركة،

جدول 3-30: التداخلات الدوائية الشائعة مع الأدوية المضادة للاكتئاب.

| النتيجة | الدواء المشارك | اسم مضاد الاكتئاب |
|--|---|-------------------|
| يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يجب إنقاص الجرعات | Lithium, tricyclics, warfarin | Fluoxetine |
| يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يتوجب إنقاص الجرعات | Alprazolam, theophylline, tricyclics, warfarin | Fluvoxamine |
| تعب ارتعاش ضغط شرياني متلازمة السيروتونين | SSRIs | مشكلات MAO |
| يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يتوجب إنقاص الجرعات | Alprazolam, triazolam | Nefazodone |
| يزيد التراكيز الدموية للدواء المشارك يتوجب إنقاص الجرعات | Propranolol, theophylline, tricyclics, warfarin | Paroxetine |
| تزداد التأثيرات، يجب إنقاص الجرعات | Tricyclics, warfarin | Sertraline |
| تثبيط نازلي للحلقة العصبية المركزية ¹ (إيثانول، منومات مركبة 1000-2) | Clonidine, guanethidine, methylglucoside | Tricyclics |
| تثبيط التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني المرتفع متلازمة السيروتونين | SSRIs | |

¹ تشمل ثلاثية الحلقة ومختلفة الحلقة مع أفعال تريبتية (مثال الـ (mirtazapine, nefazodone, trazodone)).

تفاعلات عسرة الأدوية، الاختلاجات أيضاً تكون نتيجة تائية لسموم الجرعة. وقد وصفت متلازمة السحب بـ SSRIs والتي تشمل غثيان، دوخة، قلق، الرعجان، خفقان.

4. التداخلات الدوائية مع SSRIs: تثبيط SSRIs الأنزيمات الكبدية للسييتوكروم P450، يقود هذا التأثير إلى ازدياد فعالية العديد من الأدوية والتي تشمل مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والوارفارين. يثبط Fluvoxamine استقلاب cisapride و astemizole و terfenadine فيسبب سمية قلبية مما أدى إلى سحب الدواءين الأخيرين من الأسواق (انظر الجدول 3-30). يسبب Citalopram تداخلات دوائية أقل من SSRIs. عندما تستعمل الـ SSRIs مشاركة مع أدوية أخرى تمتاز من فعل السيروتونين، فقد يحدث تداخلات خطيرة. لقد وضعت بالبدء متلازمة السيروتونين نتيجة تداخل بين Fluoxetine وأحد مثبطات MAO (انظر أدناه). هذه المتلازمة المهددة للحياة تشمل صلابة عضلية، ارتجاج عضلي، فرط حرارة، عدم استقرار قلبي وتأثيرات منهية للحلقة العصبية المركزية تضم الاختلاجات. الأدوية المشمولة بهذا التداخل تضم مثبطات MAO، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، mepiridine، وربما الأدوية المحرمة قانونياً مثل MDMA (ecstasy). لقد استعملت الأدوية المضادة للاختلاج والمخدرات العقلية وحاصرات مستقبلات البروتونين 5HT (مثل سيبروهيتادين) في تدبير هذه المتلازمة.

5. سمية مثبطات MAO: تشمل سمية هذه الأدوية ارتفاع الضغط الشرياني كتأثير غير مباشر مقلد للودي، فرط الحرارة، وتبعية عصبية مركزي مؤدياً إلى الإثارة والاختلاجات. نوب ارتفاع الضغط الشرياني قد تحدث عند المرضى الذين يتناولون مثبطات MAO ويتناولون طعاماً غني يحتوي تراكيز عالية من التيرامين المقلد الودي غير المباشر (جدول 3-30). في غياب المقلد الودي غير المباشر، فإن مثبطات MAO تخفض للضغط الدموي، والجرعات العالية من هذه الأدوية قد تسبب الصدمة، فرط الحرارة والاختلاجات. يجب عدم وصف مثبطات MAO مع Fluoxetine أو المثبطات الأخرى لعمود التناقل السيروتونين الاصطناعية لأن هذه المشاركة تسبب متلازمة السيروتونين المهددة للحياة.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر مهمة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. الأدوية الرئيسية يجب تعلمها بالتفصيل، ويجب معرفة الملامح المتغيرات الرئيسة بشكل جيد وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | المتغيرات الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|--|--|----------------------------|---|
| الأدوية ثلاثية الحلقة | Amitriptyline, Imipramine | Desipramine, Nortriptyline | Clomipramine Doxepine, protriptyline |
| الأدوية مختلفة الحلقة (الجيل الثاني) | Amoxapine, bupropion maprotiline, trazodone | | |
| الأدوية المختلفة الحلقة (الجيل الثالث) | Mirtazapine, nepadodone Venlafaxine | | |
| مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية (SSRIs) | Fluoxetine | Fluvoxamine | Citalopram, paroxetine Sertraline |
| مثبطات MAO | Phenelzine | Tranylcypromine | Isocarboxazid |

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من الأسئلة المرقمة أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متمعات للعبارة. اختر واحد

فقط من الإجابات أو المتمعات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. حضرت امرأة عمرها 28 عاماً بأعراض اكتئاب كبير ليست لها علاقة بالحالة الطبية العامة، أو بالحرمان أو إساءة استعمال المواد. لم تتناول في الوقت الراهن أي معالجة دوائية سواء بوصفة أو دون وصفة طبية (OTC). المعالجة الدوائية التي يجب أن يبدأ بها هي مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية. حسب معلوماتك عن هذه المريضة، فإنك لن تخبرها بالتالي:

(A) قد تساعد الجرعات المقسمة على إنقاص الغثيان والاضطرابات الهضمية

(B) قد يحدث أحياناً المعص العضلي والنفضات

(C) يجب أن تخبرك فيما لو كانت تستعمل أي معالجات أخرى

(D) تناول الدواء مساءً سوف يضمن لها نوم ليلة جيد

(E) قد يحتاج الدواء إلى أسبوعين أو أكثر ليصبح مؤثراً

2. فيما يتعلق بآليات تأثير الأدوية المضادة للاكتئاب، أي من العبارات التالية صحيحة؟

(A) Bupropion: هو مثبط لكل من نواقل NE و SHT

(B) قد تؤدي غالباً المعالجة المزمنة بمضادات الاكتئاب إلى التنظيم الأعلى للمستقبلات الأدرنجية

(C) إن ارتفاع المستقبلات الأمينية في السائل الدماغي الشوكي هو من ميزات غالبية المرضى المصابين بالاكتئاب قبل البدء بالمعالجة الدوائية

(D) إن مثبطات MAO المستعملة كمضادة للاكتئاب اصطناعية التأثير تنقص من استقلال النورايي نقرين

(E) إن التأثير الحاد لغالبية ثلاثيات الحلقة هو حصار عود الالتقاط العصبي لكل من النورايي نقرين والسيروتونين في الجملة العصبية المركزية

3. أي من النتائج التالية غير محتملة الحدوث خلال المعالجة الدوائية بال Amitriptyline؟

(A) حصر المستقبلات الأدرنجية α

(B) ارتفاع عتبة الاختلاج

(C) توسع الحديقة

(D) تركيز

(E) احتباس بولي

4. مريض ذكر عمره 54 عاماً يستعمل الـ Fluoxetine لمعالجة الاكتئاب ولكن قرر أن يوقف تناوله. عندما سأل

قال أنه يؤثر على الوظيفة الجنسية وأنه لم يعد يحصل له كان شأياً. لاحظت أنه يستعمل بعض منتجات التبغ. إذا قررت أن تعيد البدء بالمعالجة الدوائية لهذا المريض، فسوف يكون الخيار الأفضل هو:

(A) Amoxapine

(B) Bupropion

(C) Imipramine

(D) Sertraline

(E) Venlafaxine

5. فيما يتعلق بالاستعمال السريري للأدوية المضادة للاكتئاب أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) يجب أن يتصح المرضى بعدم الإقياظ المفاجئ للأدوية المضادة للاكتئاب

(B) لا اختيار الدواء المناسب لمعالجة الاكتئاب، فإن القصة المرضية للاستجابة الدوائية تعبير عامل مرشد هام

- (C) في معالجة الاضطرابات الاكتئابية الكبرى، يعتبر sertraline عادة أكثر تأثيراً من Fluoxetine
- (D) تعتبر مثبطات MAO أحياناً مؤثرة في الاكتئاب المترافق مع القلق، الرهاب وداء المراق
- (E) يحدث غالباً داء المراق عند المرضى الذي يتناولون SSRIs
- العبارة 6-7: حضر مريض إلى غرفة الإسعاف وهو خاضع للمعالجة الدوائية من أجل الاضطراب الاكتئاب الكبير. بعد تناول مقدار يعادل 30 مرة من الجرعة الدوائية من amitriptyline.
6. من الأعراض والعلامات المحتملة عند هذا المريض، أي من التالي من غير المحتمل أن يلاحظه؟
- (A) الحمض
- (B) السبات والصدمة
- (C) جلد حار جاف
- (D) مبول ضغط شرياني
- (E) حدة ديوسية
7. في حال فرط الجرعة الشديد للأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقة، لا قيمة لإجراء التالي:
- (A) وصف الليدوكاين (يسيطر على النظم القلبي)
- (B) إجراء التحال الدموي (ليسرع اطراح الدواء)
- (C) إعطاء البيكربونات وكلور البوتاسيوم (لتصحيح الاحمضاض ونقص بوتاسيوم الدم)
- (D) إعطاء الديازيبام وريدياً (للسيطرة على الاختلاجات)
- (E) المحافظة على النظم القلبي بالنظم الكهربائي
8. التداخل الدوائي مع مضادات الاكتئاب لا يشمل:
- (A) ضعف سناندي في القدرة على السياقة عند المرضى الذين يتناولون trazodone عندما يشربون الإيثانول
- (B) تهيج سلوكي وارتفاع ضغط شرياني لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات MAO مع meperidine
- (C) ارتفاع المستويات البلاسمية لليثيوم في حال إعطاء fluoxetine
- (D) تناقص تأثيرات المضادة لارتفاع الضغط الشرياني للميتل دوبا عند إعطاء ثلاثيات الحلقة
- (E) تطاول النصف العمر الحيوي لثلاثيات الحلقة عند مرضى يتناولون السيميتدين
9. مريضة عمرها 74 عاماً حرمت حديثاً من الأدوية، تم معالجتها بالينزوديازيبات لعدة أسابيع بعد وفاة زوجها، ولكنها لم تحصل التكرين النهاري الذي حدث لها. ليس لديها مشكلة طبية رئيسة، ولكن يظهر أن لديها ضعف رؤيا نتيجة عمرها المتقدم. وبسبب أن أعراض الاكتئاب لديها لم تزول، قررت بدورك أن تجري تجربة علاجية بمضاد للاكتئاب. فأي من الأدوية التالية سوف تكون الأفضل لدى هذه المريضة؟
- (A) Amitriptyline
- (B) Mirtazapine
- (C) Paroxetine
- (D) Phenelzine
- (E) Trazodone
10. فيما يتعلق بالـ maprotiline. أي من العبارات التالية صحيحة؟
- (A) يحصر اصطفاثاً عود التقاط السيروتونين
- (B) يسبب ارتفاع ضغط شرياني
- (C) يرفع من عتبة الاختلاجات
- (D) يحدث التكرين بشكل شائع
- (E) له بنية ثلاثية الحلقة.
11. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً في فائدتها في اضطراب الوسواس القهري (OCD)؟
- (A) Amitriptyline
- (B) Bupropion
- (C) Clomipramine
- (D) Desipramine
- (E) Mirtazapine
12. مقارنة مع بقية مضادات الكآبة، يمتلك mirtazapine قدرة تأثير مميزة كعكاس ل:
- (A) مستقبلات ألفا 2 الأدرنجية
- (B) مستقبلات بيتا الأدرنجية
- (C) مستقبلات D2
- (D) نواقل NE
- (E) نواقل 5-HT

13. تشمل الاستعمالات السريرية المثبتة لهذا الدواء السلس البولوي والألم المزمن:

- Bupropion (A)
- Fluvoxamine (B)
- Imipramine (C)
- Phenelzine (D)
- Selegiline (E)

14. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن ترفع المستويات البلاسمية لـ alprazolam, theophylline, وswarfaring?

- Desipramine (A)
- Fluvoxamine (B)
- Imiframine (C)
- Nefazodone (D)
- Venlafaxine (E)

توجيهات (المبارات 15-18): تتبع هذه القصص المرضية بأسئلة مناقشة، اكتب أجوبة مختصرة (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في نهاية قسم الأجوبة.

رجل عمره 47 عاماً راجع العيادة الخارجية بشكاية بدئية من تعب مزمن، عدم راحة هضمية نوبية متواترة، وفقدان الوزن. وقد كانت الفحوص السريرية والمخبرية ضمن الحدود الطبيعية. أظهر التقييم النفسي بأن المريض قد أتى سابقاً للعيادة بناءً على طلب زوجته التي تعتقد بأنه مصاب بالاكتئاب. كان يستيقظ مبكراً في الصباح ولا يستطيع العودة للنوم ثانية. وقد أقر المريض بأنه خلال السنة السابقة فقد اهتمامه بعمله وأصبح قلتماً حول مساعدة عائلته. وكذلك كان لديه فقدان الاهتمام بالجنس.

وضع له تشخيص اكتئاب رئيسي، ووصف amitriptyline 50 ملغ يومياً تؤخذ عند النوم لمدة ثلاث ليالٍ، و100 ملغ يومياً بعد ذلك تؤخذ أيضاً عند النوم. بعد أسبوعين أشارت المقابلة مع المريض بأنه أصبح بنام بشكل أفضل ولكن شهيته لا تزال قليلة ولم يتحسن مزاجه. ثم رفع جرعة amitriptyline إلى 200 ملغ/يوم.

بعد تعاني أسابيع من الزيارة الأولى، استرجع المريض وزنه الذي خسره سابقاً ولم يعد يشكو من الأرق، ولكن لم يعد يشعر بالتحسن. كانت التأثيرات الجانبية للدواء مزعجة له، وبدأ لديه قلق متزايد حول فقدان عمله ودعم عائلته. ازداد شعوره بعدم الكفاية، وبدء يسأل أي شخص ماذا كان يستعمل. لجأ طبيبه النفسي إلى إنقاص تدريجي للجرعة البدئية لـ amitriptyline وأعطي Paroxetine (5 ملغ يومياً) مع ازدياد 5 ملغ أسبوعياً ليصل إلى جرعة عظمى 20 ملغ/يوم.

أظهر تقييم المريض بعد 4 أسابيع من المعالجة باز Paroxetine تحسن كبير في مزاجه. استعاد اهتمامه بالعمل وفي النشاطات العائلية. وقد تحسن نشاطه الجنسي عموماً، أحياناً يصاب بعدم التمتع، جفاف الفم، إمساك، وأحياناً نرفزة كانت شكاياته الرئيسية حول الدواء المستعمل.

15. ما هي المجموعات الدوائية المتوفرة لمعالجة الاكتئاب الرئيسي؟

16. ما هي الأسباب التي دعت لدعم المعالجة البدئية المختارة باز amitriptyline عند هذا المريض؟

17. ما هي الأسباب التي يمكن أن تقدمها من أجل تبديل المعالجة الدوائية إلى الـ Paroxetine؟

18. ما هي التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية المزعجة خلال المعالجة باز SSRIs؟

الأجوبة:

1. تمتلك SSRIs تأثيرات منبهة الجملة العصبية المركزية. فقد تسبب إثارة وقلق «نرفزة» وأرق. المساء ليس الوقت الأفضل لتناول هذه الأدوية. القمة والنشيان وسوء الحركة ورهبة الجلوس. تضاعلات سوء المتوقية قد تحدث، وبسبب احتمال التداخلات الدوائية يحتاج الطبيب أن يخبر بأي تبديل في طريق الدواء عندما يكون لديه مريض يتناول مضادات الكابة. الجواب (D).

2. آلية تأثير Bupropion غير معروفة، ولكن الدواء لا يشبه النواقل الأمينية.

- وإن مسهيات مستقبلات النورأدريجي نغرين والسيرتوني في السائل الدماغي الشوكي مرضى الاكتئاب قبل بدء العلاج الدوائي تكون غير مرتفعة عن الحد الطبيعي. تشير بعض الدراسات إلى تناقص مستويات هذه المستقبلات، ويظهر أن التنظيم الأدنى للمستقبلات الأدرينرجية من الملامح الشائعة لكل حالات العلاج الدوائية المزمنة للاكتئاب، شاملة استعمال الأدوية التي لا تملك تأثيرات مباشرة على مستقبلات الكاتيكولامينات. إن مثبطات MAO المستعملة في الاكتئاب غير اصطناعية. الجواب (E).
3. تعدل ثلاثيات الحلقة من التأثيرات الودية المحيطة بطريقتين: من خلال حصر عود التقاط النورأدريجي نغرين في المشابك العصبية ومن خلال حصار المستقبلات ألفا الأدرينرجية. إن التركيب والتأثيرات الجانبية الشبيهة بالأثروبين من التأثيرات الشائعة لثلاثية الحلقة، خاصة amitriptyline. على العكس من المومات المركبة، فإن ثلاثيات الحلقة تخفف عتبة الاختلاجات. الجواب (B).
4. تسبب مثبطات عود التقاط السيروتونين الاصطناعية سوء وظيفة جنسية عند بعض المرضى مع تغير في الرغبة الجنسية، وعدم قدرة على التعوط. قد تسبب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أيضاً نقص الرغبة الجنسية أو عدم التقذف. Bupropion من مضادات الكآبة مختلفة الحلقة وأقل احتمالاً بتأثيرها على الوظيفة الجنسية. يستعمل هذا الدواء في سحب الاعتماد على النيكوتين. الجواب (B).
5. لا يوجد هناك إثبات بأن أي من SSRIs ذات فعالية أكبر عن باقي مضادات الكآبة. قد يستجيب بعض المرضى بفعالية أكبر تجاه أدوية نوعية. أظهرت العديد من الدراسات المبسوطة أن فعالية هذه المركبات متساوية. قد تكون مركبات SSRIs أكثر فعالية من مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة عند بعض المرضى. الجواب (C).
6. تشمل التأثيرات الكولنجية الشائعة الناجمة عن زيادة جرعة الأدوية ثلاثية الحلقة جناف الفم، نقص الأصوات المعوية، تسرع قلب، وتوسع عدفة. يحدث ميوط ضئيل شديدي نتيجة لحصار مستقبلات ألفا الأدرينرجية. الجواب (F).
7. تغير طرق جرعة مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة حالة طبية إسعافية. إن السبب الشائع للموت هو (3Cs): السست، الاختلاجات، ومشاكل قلبية. طلال مركب QRS على تخطيط القلب الكهربائي يعتبر علامة تشخيصية هامة للانسداد القلبي. وإن اضطراب النظم القلبي الناجمة عن السمية القلبية مععب المعالجة. وهي تحتاج لاستعمال أدوية ذات تأثير قليل على الناقلية القلبية (مثل الليدوكاين). لا يوجد دليل على أن التحال الدموي (الصبيب الدموي) يزيد من نسبة إخراج مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة، قد يكون ذلك ناجم عن حجم التوزع الكبير وارتباطها بالمكونات النسيجية. الجواب (B).
8. تحصر الأدوية ثلاثية الحلقة عود التقاط الغوانثدين في النهايات العصبية الودية. وهذا يعاكس تأثيراتها المفيدة على الضغط الدموي. بينما الآلية البقية لا تزال غير محددة، فإن ثلاثية الحلقة قد تحصر أيضاً التأثيرات المخفضة لضغط الشرياني بكتيليندين وتشيل دول. جميع التداخلات الدوائية الأخرى قد ذكرت سابقاً. الجواب (D).
9. قد يكون المريض المسن أكثر حساسية تجاه الأدوية المضادة للكآبة التي تسبب التريكين، تأثيرات شبيهة بالأثروبين، أو ميوط ضئيل انتصابي. Paroxetine (أو أي من SSRIs) هه الخيار المفضل عند هذا المريض لأنه أقل الأدوية المدوية إحدائاً مثل هذه التأثيرات. الجواب (C).
10. يشابه Meprobamate كيميائياً مع desipramine ثلاثي الحلقة ما عدا أنه يمتلك بنية وديعية الحلقة. Manroline غالباً يتعادل مع desipramine بتأثيراته المركبة والحاصرة لمستقبلات الموسكارينية ولكن يسبب اختلاجات بجرعاته العلاجية العالية المفضلة. يحصر كلا الدوائين اصطناعياً عود التقاط النورأدريجي نغرين. الجواب (D).
11. Clomipramine مركب ثلاثي الحلقة، اصطناعي مثبت لمعد التقاط السيروتونين أكثر من باقي الأدوية في هذه المجموعة. تبدو هذه الفعالية هامة في معالجة اضطراب الوسواس القهري (OCD)، المرضى المسابين بإا OCD يستجيبون للمعالجة بـ berramine وتلطبات الأخرى أعود. لتقاط السيروتونين الاصطناعي، وإن SSRIs أصبحت الآن الأدوية المفضلة لهذا الاضطراب حيث أنها الأكثر أماناً عند زيادة جرعتها من ثلاثية الحلقة. الجواب (C).
12. Mirazapine، مع الأول في مجموعة الأدوية الجديدة من مضادات الكآبة. معاكس ألفا 2، يحصر الدواء مستقبلات الهيستامين H₁ (شهو مركب)، ومستقبلات 5HT₂ و 5HT₁. يمتلك تأثيرات قليلة مثبطة لفعالية النواقل الأمنية. الجواب (A).
13. يعتبر السلس البولي استقلاب مؤكد لاستعمال ثلاثيات الحلقة وحالات الألم المزمن، الذي يمكن أن لا يستجيب على المسكنات التقليدية يستجيب بعض الأحيان على مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة. الجواب (C).
14. فينيل ال Fluvoxamine أنمايعات الاستقلاب الكبدة الدوائية، لذلك يجب إتصاص جرعات ال Theophylline. wafarin، alprazolam عندما تعلى مشاكة مع fluvoxamine، ينقص ال Nefazodone أيضاً من استقلاب لينوديازيبات، و venlafaxine قد تمت استقلاب اليفانيبريدول. الجواب (B).

15. يتوفر العديد من المجموعات الدوائية لمعالجة الاكتئاب الرئيس (الداخلي). وتشمل SSRIs والعوامل ثلاثية الحلقة (TCAs)، ومضادا الكآبة مختلفة الحلقة، ومثبطات MAO.
16. على الرغم من أن SSRIs هي أكثر الأدوية استعمالاً لمعالجة الاكتئاب الرئيس، تبقى ثلاثيات الحلقة البديل القيم. عند بعض المرضى قد تكون ثلاثيات الحلقة الخيار الأولي، خاصة إذا كان في القصة المرضية ما يشير إلى إيجابية الاستجابة العلاجية لمثل هذه الأدوية. قد تفيد التأثيرات المركبة لثلاثية الحلقة عند مرضى الاكتئاب المصابين بالقلق ونقص الوزن، حيث أن SSRIs تميل لمقاومة هذه الأعراض. إن المستحضرات التجارية لثلاثية الحلقة أقل تكلفة من باقي الأدوية المضادة للاكتئاب.
17. إن محدودية الفائدة العلاجية والسمية من الأسباب الرئيسة لتحويل المريض من مضاد اكتئاب إلى آخر. تفوق SSRIs أحياناً ثلاثية الحلقة في الفائدة السريعة، في هذه الحالة فإن Amitriptyline لم يثبت فاعليته المؤثرة بعد التجارب المجراة (8 أسبوع). في ذلك الوقت تشمل أعراض الاكتئاب عند هذا المريض شعور بالدونية واحتمال أفكار الانتحار، تعتبر الجرعات العالية من ثلاثية الحلقة خطيرة عند مرضى الاكتئاب، الذين يستعملون غالباً أدوية في متناول الأيدي في محاولة الانتحار. تناول ما يضارب 2 أسبوع من الوارد من amitriptyline قد يسبب هبوط ضغط شديد، اضطراب نظم قلبي، اختلاجات والموت (وصفة واحدة مميتة).
18. من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة المترافقة ل SSRIs الغثبان، الصداع، نرفزة، والأرق، إن SSRIs أقل احتمالاً من ثلاثية الحلقة في إحداثها لزيادة الوزن، ميوط ضغط شرياني وتأثيرات جانبية مضادة للكولين. قد يحدث سوء الوظيفة الجنسية وتشمل عدم النقوطة ونقص الرغبة الجنسية، قد تسبب SSRIs اختلاجات بزيادة جرعتها. إن المشاركة المتزامنة لكل من مثبطات MAO أو ثلاثية الحلقة مع SSRIs قد يسبب متلازمة السيروتونين. تثبط SSRIs الأنزيمات الكبدية للسيستوكروم P45 وقد تعزز بالتالي من تأثيرات الأدوية الأخرى؛ بما فيها مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة وال warfarin.

31 المسكنات الأفيونية ومعاكساتها

الأهداف

- يجب أن تكون قادراً على:
 - تحديد الببتيدات الأفيونية الداخلية.
 - تدوين المستحضرات المفعلة بواسطة المسكنات الأفيونية والببتيدات الأفيونية الداخلية.
 - إعطاء قائمة بالمقدرات الأفيونية الرئيسة، مصنفة حسب الفعالية المسكنة.
 - تحديد معاكسات مستقبل الأفيونية والمعاكسات المخلطة.
 - وصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكولوجية للمسكنات الأفيونية المقلدة وتدوين استعمالها السريعة.
 - تدوين التأثيرات غير المرغوبة الرئيسة للاستعمال الحاد والمزمن للمسكنات الأفيونية.
 - تدوين اشاع من الأفيونات ذات تأثيرات مضادة للسعال واثان منها مضادة للإسهال.

| الجدول 31-1: التعاريف. | |
|------------------------|---|
| المصطلح | التعريف |
| الأفيون Opiate | دواء مشتق من ظلويدات الأفيون Poppy |
| الأفيونية Opioid | مجموعة من الأدوية تشمل الإفيونات، والتبتييدات الأفيونية، وجميع الأدوية التركيبية ونصف التركيبية التي تقلد تأثيرات الأفيونات |
| الببتيدات الأفيونية | ببتيدات داخلية المنشأ تؤثر على المستقبلات الأفيونية |
| مقعد أفيوني | دواء يعمل بعض أو كل المستقبلات الأفيونية ولا يحد من أي منها |
| مقعد حركي | دواء يعمل مستقبل أفيوني ويصل لاستجابة ما قبل الأعظمة |
| معاكس أفيوني | دواء يحد من بعض أو كل أنواع المستقبلات الأفيونية |
| مقعد معاكس مختلط | دواء يعمل بعض أنواع مستقبلات الأفيونية ويحد من بعضها الآخر |

المفاهيم:

- A. التصنيف: إن المورفين والمشتقات الطبيعية الأخرى من الأفيون Poppy هي من الأدوية الأفيونية opiates. الأدوية الأفيونية والأدوية التركيبية، والمركبات الداخلية التي تنتج تأثيرات شبيهة بالمورفين تؤلف ما تدعى الإفيونات opioids. تشمل الببتيدات الأفيونية الداخلية pentapeptides (leu-enkephalin و met-enkephalin)، dynorphin (17 حمض أميني) و beta-endorphin (31 حمض أميني). تتغير الببتيدات الأفيونية اعتماداً من طلائع بروتينية موجودة في العديد من مناطق الجملة العصبية المركزية وتشمل الأماكن المسؤولة عن تعديل الألم، وتتواجد طلائع الببتيد هذه في لب الكظر والصفائر العصبية في الأنبوب الهضمي.
- نشأت الإفيونات من العديد من المواد الكيميائية والتي تشمل benzomorphan, morphinan, phenylpiperidine, phenylheptylamine, phenanthrenes. يظهر الشكل 31-1 تصنيف مفيد لهذه الأدوية.
1. طيف استعمالات السريري: يمكن تقسيم الأدوية الأفيونية بناءً على استعمالاتها العلاجية (مثل المسكنات، المضادة للسعال، المضادة للإسهال).
2. قوة تأثيرها: بناءً على قدرتها على إزالة الألم، يمكن تصنيف المسكنات الأفيونية إلى مقدرات قوية، معتدلة وضعيفة، إن المقدر الجزئي من الإفيونات تمتلك تأثير مسكن أقل من المورفين، والمورفين هو الدواء الرئيسي من المسكنات القوية.
3. نسبة تأثيرات المقدر إلى المعاكس: يمكن تصنيف الأدوية الأفيونية إما مقعدة (مفعلات للمستقبل) أو معاكسة (حاصرات المستقبل) أو مختلطة مقعدة معاكسة.
- B. الحرائك الدوائية: تتمتع غالبية الأدوية في هذه المجموعة بشكل جيد، فحس يتعرض المورفين والهيدرومورفين والأكسي كودون للأستقلاب الكبدي الشديد عند إعطائهم عن طريق الفم. تعبر الأدوية الأفيونية الحاجز المشيمي وتتوزع على الجنين منبهة الجهاز التنفسي (بالتعرض للسعال) ومعدلة اعتماداً فيزيائياً لدى الوليد. تنخفض غلظية الأدوية الأفيونية إلى الاستقلاب بالانزيمات الكبدية، عادة بالارتباط بالفلوكورونيد قبل إخراجها عن طريق الكلية. اعتماداً على نوع الدواء ومدة تأثيراتها المسكنة التي تتراوح من 1-2 ساعة (مثل fentanyl) إلى 6-8 ساعات (مثل buprenorphine)، قد يزداد ذلك عند مرضى الكبد. يستثنى من ذلك Rumi-fentanil من مجموعة Fentanyl حيث يستقلب في بواسطة الاسترات البلاسمية والنسبجية وهو ذو نصف عمر حيوي قصير جداً.

C. آلية التأثير:

1. المستقبلات: لقد تم تمييز التأثيرات الأفيونية المسكنة على ضوء تداخلها مع المستقبلات الأفيونية النوعية في

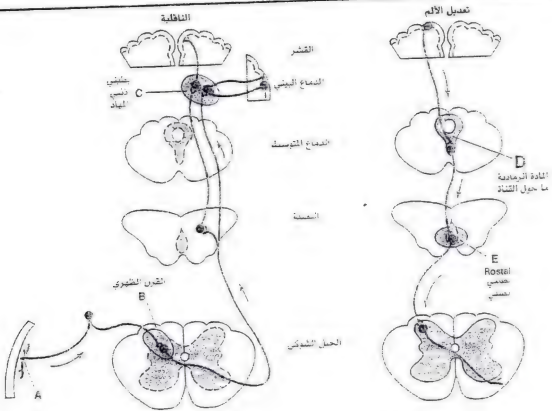
الجملة العصبية المركزية والأنسجة المحيطة. تتوضع بعض المستقبلات الأفيونية على السبل الألمية الرئيسية الواردة والنخاع الشوكي للأعصاب الناقلة (السبل المساعدة) وفي أعصاب الدماغ المتوسط والصلة (السبل النازلة) حيث تعمل على تعديل الألم (الشكل 31-2). هناك مستقبلات إفيونية أخرى قد يكون دورها هو تعديل الارتكاس الألمي. تتوضع في الأعصاب المتواجدة في النوى القاعدية، ما تحت المهاد، والبنى المعبية وقشرة الدماغ. لقد تم استئصال ومعرفة الخصائص الفارماكولوجية لثلاثة أنواع من المستقبلات الأفيونية.

a. مستقبلات ميو (μ) و دلتا (δ): إن تفعيل مستقبلات μ و δ يؤدي إلى التمسكين على مستوى النخاع. وما فوق النخاع الشوكي، تثبيط تنفسي واعتماد فيزيائي ناجم عن الاستعمال المزمّن لبعض هذه المسكنات الأفيونية.

b. مستقبلات كابا (κ): يساهم تفعيل هذه المستقبلات في التمسكين الشوكي وتغلب دوراً في التأثيرات التركيبية للأدوية الأفيونية.

2. الببتيدات الإفيونية: يعتقد أن المستقبلات الإفيونية تتفاعل بواسطة ببتيدات داخلية المنشأ في الحالات الفيزيولوجية. ترتبط هذه الببتيدات (مثل الانكيفالين، دينورفين، بيتا اندورفين) مع مستقبلات إفيونية ويمكن أن تزاح من أماكن ارتباطها بواسطة الماكينات الإفيونية. لم يتوضح بعد فيما لو أن هذه الببتيدات تلعب دوراً وظيفياً كناقل عصبية توليدية، ولكن يبدو أنها تعمل كناقلية العديد من المواقع الدماغية والشوكية والسبل الرئيسية الواردة.

3. الآليات الشاردية: تثبط المسكنات الأفيونية الفعالية المشبكية بشكل جزئي من خلال تفعيل المستقبلات الأفيونية وكذلك جزئياً من خلال تحريرها للببتيدات الإفيونية الداخلية، التي هي بعد ذاتها مثبطة للأعصاب. ترتبط المستقبلات الأفيونية الثلاثة إلى مؤثراتها بواسطة المروتين- G وتفعيل الفوسفوليبيز C أو تثبيط الأدينيل سيكلاز. في مستوى ما بعد الوصل المشبكي، تفعيل هذه المستقبلات يؤدي إلى فتح أفتية البوتاسيوم الشاردية مسبباً فرط استقطاب غشائي



الشكل 31-2: الأماكن المحتملة تأثير مسكنات الأفيونية (التي تسمى). على السبل أماكن التأثير على مسيل النقل الألمي من المحيط إلى مراكز العليا. هذه التأثيرات المنعكسة الحتمية للأفيونات على الأنسجة المحيطة المثبطة. B: حدوث التثبيط في الحبل الشوكي. C: مكان التأثير في المهاد. على الأيمن: التأثير على الأعصاب المساعدة للألم في الدماغ المتوسط (D) وفي البصلة (E). هذه التأثيرات تؤثر بشكل ثانوي على السبل الناقلة للألم.

المسكنات الأفيونية ومفاكساتما/281

(تأثيرات مشددة ما بعد المشبك: IPSPs)، إلى مستوى ما قبل المشبك، إن تقبيل المستقبلات الأفيونية يؤدي إلى إغلاق أوعية الكالسيم الشارعية المتعددة على الفولتاج فيثيبت، تحدد الناقل العصبي (الشكل 3-3). تتجمل عن التأثيرات ما قبل المشبك تثبيط تحدد العديد من النواقل العصبية بما فيها الأسيتل كولين ACh، والنورابين نقرين (NE) و 5HT والفولتامات والمادة P.

D. التأثيرات الحادة:

1. التمسكين: تعتبر الأفيونات من الأدوية الأقوى للتخايرة إلى تسكين الألم. الملللات القوية (مركبات ذات فعالية تسكين كبيرة) تشمل methadone, morphine, fentanyl، بينما الملللات المعتدلة (مثل Hydrocodone, codeine, Propoxyphene oxycodone) هي أدوية مقننة ضعيفة جداً.
2. التركيب والتشقق: قد تحدث هذه التأثيرات المركزية بجرعات أقل من تلك المطلوبة للتسكين الأعظمي، قد يعاني بعض المرضى من التللق. قد تسبب الجرعات العالية من هذه الأدوية تقيم عقلي مما يؤدي لحالة الخبل التي تسمى التخدير الحثري (narcosis).
3. تثبيط تنفسي: تؤدي تأثيرات الأفيونات على البصلة إلى تثبيط مركز التنفس، مع نقص الاستجابة إلى التحدي بثنائي أكسيد الكربون. إن ازدياد الضغط القصبي ثنائي أكسيد الكربون (PCO₂) قد يسبب ترويع وعائي دمائي، ينجم عنه ازدياد الوارد الدموي وازدياد الضغط داخل القحف.
4. تأثير مضادة للسعال: إن تثبيط مركز السعال بآلية غير معروفة هو الأساس إلى الاستعمال لتأثيرات مضادة للسعال.
5. فقدان والإقياء: إن الشثيان والإقياء ينجمان عن تجميع منطقة المستقبلات الكيميائية (CTZ) ويزدادان بالتثقل والحركة.
6. تأثيرات عضلية: يحدث الإمساك نتيجة نقص الحركات الحيوية التي تكون ناجمة عن التأثير على المستقبلات الأفيونية إلى الجهاز العصبي المعوي، هذا التأثير التوسبي يشكل الأساس إلى الاستعمال التمريزي لهذه الأدوية كمواد مضادة للإسهال.
7. العضلات المساهة: تسبب الأفيونات تقلص العضلات المساهة للسبيل الصفراوي (التي قد يسبب تشنق صفراوي)، ازدياد مقوية الحالب والمصرة المثانية تناقص إلى مقوية الرحم مما قد يساهم إلى إطالة مدة الخاض.
8. تقبض الحفلة: يعتبر تقبض الحفلة من التأثيرات المميزة لجميع الأفيونات ما عدا 11 meperidine التي تملك تأثير خاضر موسكاروني.

مهارة حفظية: البيثيدات الأفيونية والمادة P (الصفحة 17 و 6)

تتلائم هذه البيثيدات مع فهم التأثيرات المسككة للأدوية الأفيونية على وظيفة الجملة العصبية المركزية، ما هي أنواع هذه البيثيدات إلى الأنسجة المحيطية/جوية هذه المهارة موجودة إلى نهاية هذا الفصل.

E. التأثيرات المزمنة:

1. التجمد: يتطور تحمل ملحوظ لتلك التأثيرات الفارماكولوجية الحادة باستثناء تقبض الحفلة والإمساك، وهذاك تحمل متصالب بين مختلف الملللات الأفيونية.
2. الاعتماد: يعتبر الاعتماد النفسي والفزيائي جزء من أسس إساءة استعمال

الشكل 3-31: الأماكن التفاعلية الشوكية لتأثير الأفيونات، ملللات MU، kappa، و delta تتلصق من تحدد الناقل من النهايات ما قبل المشككية من الأعصاب الواردة الرئيسية المستقبلة للألم. ملللات M₁ أيضاً تحدث قسرت استقطاب كاستجابة ثانوية للأعصاب المثاقلة للألم من خلال ازدياد ناقلية البوتاسيوم، من خلال ترويض التأثير القفالي التثبط ما بعد المشبك.



العديد من الأدوية بـ هذه المجموعة، خاصة المقلدات القوية، يظهر الاعتماد التوحيدي بشكل مفاجئ عند التوقف عن استعمال المادة، متلازمة الحرمان؛ والتي تشمل سيلان الأنف، دماغ، عرواءات، gooseflesh (جلد الوزة)، آلام عضلية، إسهال، التنفس العميق، قلق، غفوانية، حالة النصب العاجل هي حالة أكثر شدة تتجم عن استعمال المعاكسات الإفيونية للأشخاص المعتادين هيزيائياً.

F. الاستعمالات السريرية:

1. التمسكين: إن المعالجة التيسية للألم الثابت المتوسط والشديد هو الاستطباب الرئيسي. (انظر إلى قائمة الأدوية حيث الأمثلة متوفرة لكل تصنيف)، في الحالات الحادة، تعطى المقلدات القوية عادة عن طريق الفم. خلال، يمكن إطالة مدة المسكنات والإقلال من تأثيراتها غير المرغوبة بعض فوق الجافية لبعض الأدوية المقلدة القوية مثل المورفين. وقد استعمل *fentanyl* عن طريق الجلد للتمسكين، في الألم المتوسط والمزمن تعطى المقلدات المتوسطة عن طريق الفم.
2. تخفيف السعال: تشمل الأدوية المضادة للسعال الكودئين وكستروبروكسيفين وهي تعطى عن طريق الفم.
3. معالجة الإسهال: تشمل الإفيونات الاصطناعية المضادة للإسهال *diphenoxylate* و *loperamide* وتعطى عن طريق الفم.
4. تخفيف وراحة الرئة الحادة: يفيد المورفين في وراحة الرئة الحادة بسبب تأثيراته الحركية الدوية. تصاحبه تأثيراته المهنية أيضاً في تخفيف الأعراض الرئوية، وهو يعطى عن طريق الفم.
5. التخدير: تستخدم الإفيونات كأدوية ما قبل العمل الجراحية كمشاركة علاجية في التخدير المتوازن خلال التخدير. إن إعطاء جرعات كبيرة من الإفيونات (المورفين والفنتانيل) يعتبر عنصر أساسي في التخدير من أجل الجراحة القلبية.
6. الاعتماد على الإفيونات: *Metadone*، هو أحد الأفيونات الأطول تأثيراً، يستعمل في تدبير سحب الأفيونات وبرامج الصيانة عند المدمنين. في حالات النصب يسمح المتأدون بإيقاص تدريجي ببطء لتأثير الإفيونات وبالتالي يقلل من شدة أعراض الحرمان. *Buprenorphine* (انظر أدناه) يمتلك مدة تأثير طويلة ويستعمل أحياناً في حالات السحب. في برامج الصيانة، في التأثير الديد للمتأدون يحصر الشفق الحرجس بالجرعات المؤثرة من الأفيونات القصيرة (مثل الهيروئين والمورفين).
- G. السمية: إن غالبية التأثيرات الجانبية للمسكنات الأفيونية (مثل الإسهال) يمكن التنبأ بها كاستناد لتأثيراتها الفارماكولوجية. إضافة لأن الانسمامات الناجمة عن فرط الجرعة والتداخلات الدوائية ذات أهمية كبيرة.
1. الجرعات الزائدة: إن السبات والتثبيط التنفسي وهبوط الضغط الشرياني من الملامح الشائعة وقد تكون مميتة إذا لم تعالج. يثبت تشخيص حالة الجرعات الزائدة بالإعطاء الوريدي لـ *naloxone* وهو معاكس دوائي بسبب زوال الأعراض، تشمل معالجة الجرعة الزائدة استعمال المعاكسات مثل *naloxone* وإجراءات علاجية أخرى وخاصة دعم التنوية.
2. التداخل الدوائي: إن مشاركة المسكنات الأفيونية مع الإيثانول يعتبر من أهم التداخلات الدوائية حيث تسبب تثبيط تآزري للحفلة العصبية المركزية، وكذلك مع المنومات المركبة، المخدرات، الأدوية المضادة للتماس، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والحفلة ومضادات الهيستامين. إن استعمال بعض الأفيونات (مثل *meperidine*) مع مثبطات MAO يزيد من سيات فرط الحرارة، أيضاً لقد تبين أن *meperidine* يسبب متلازمة السيروتونين عندما يستعمل مشاركة مع مثبطات عود النفاط السيروتونين الاصطناعية.

H. الأدوية المعاكسة المقلدة والحفلة الجزيئية:

1. الفعالية المسكنة: إن الفعالية المسكنة لبعض المعاكسات، المقلدات الحفلة (مثل *nalbuphine*, *butorphanol*) قد تكون قريبة للأدوية المقلدة القوية، بعض عناصر هذه المجموعة (مثل *Pentazocine*) يمتلك فعالية متوسطة. *Buprenorphine* هو مقلد جزئي على مستقبلات μ (ويعتبر من المسكنات القوية).
2. المستحبات: إن *nalbuphine* و *butorphanol* و *Pentazocine* هي مقلدة لاستقبال الكابا (κ) (kappa) مع فعالية معاكسة لمقلدات (μ) مو. هذه تؤدي إلى نتائج غير متوقعة إذا استعملت هذه الأدوية المقلدة. المعاكسة المزدوجة معاً مع مقلد μ ، يمتلك *Buprenorphine* مدة تأثير طويلة حيث يرتبط بقوة بمستقبلات μ (ويعتبر من الماكسات القوية) تسبب عادة الأدوية الحفلة مقلدة، معاكسة التكرين في جرعاتها المسكنة. وقد يحدث الشفق، الدوخة، وغثيان والقلق والإهلاسات والأحلام المرعبة كتأثيرات غير مرغوبة. قد يكون التثبيط التنفسي أقل شدة من تلك المقلدات النقية، ولكن لا يمكن التنبأ أنه يمكن معاكستها بالتالوكسون.
3. التأثيرات:

المسكنات الأفيونية وهما كاستام/283

يتطور التحمل بالاستعمال المزمّن ولكن أقل من التحمل الذي يتطور نتيجة استعمال المقلدات الصغرى. هناك تحمل متضائل قليل، يحدث اعتماد فيزيائي، ولكن إنباء استعمال الأدوية المقلدة، المعاكسة هي أقل من تلك المقلدة الكاملة (مثل fentanyl, morphine, meperidine).

1. المسكنات الأفيونية: إن Naloxone و Naltrexone هي مسكنات للمسقبلات الأفيونية الصغرى الشفوية. يمتلك بعض الشبكات الأخرى بجرعاتها المستخدمة المعاكسة للشبكات المقلدة. إن الاستعمال السريري الرئيس للمسكنات الأفيونية هو تدبير الجرعة المعتادة الزائدة من الأفيون، يعطى Naloxone وريدياً. وبسبب كون مدة تأثيره قصيرة (1-2) ساعة، فإن الجرعات المتعددة منه مطلوبة. في حال الجرعات الزائدة من الأفيونات، ينقّص Naltrexone الرغبة الملحة للإبناطول وقد تمت المراقبة على استخدامه مشاركة في برامج الاعتماد على الكحول مدة تأثيره 24-48 ساعة بعد إعطائه عن طريق الفم.

قائمة الأدوية

إن الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها. في هذا الفصل، الأدوية الرئيسة يجب معرفتها بالتفصيل، وكذلك معرفة ملامح المتغيرات الرئيسة بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الهامة الأخرى أي مجموعة تشخيص.

| اسم المجموعة | الأدوية الرئيسة | المتغيرات الرئيسة | عوامل أخرى هامة |
|----------------------|------------------|------------------------------|-----------------------|
| مسكنات قوية | Morhine | Heroin, meperidine, morphine | Fentanyl, levorphanol |
| مسكنات متوسطة | Codone | | Oxycodone/hydrocodone |
| مسكنات ضعيفة | Propoxyphene | | |
| مسكنات حزبية | Buprenorphine | | |
| مسكنات مسكنات مختلفة | Pentazocine | Nalbuphine | Butorphanol |
| المسكنات | Naloxone | Naltrexone | |
| مضادة للتشنج | Dextromethorphan | | Coughine |
| مضادة للاسهال | Diphenoxylate | | Loperamide |

الأسئلة

التوجيهات: كل من المبادئ المرحمة أو غير المرحمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مميزات العبارة، اختر جواباً واحداً فقط بحيث يكون الأفضل في كل حالة

العبارة 1-2: بعد العمل الجراحي لمرطمان بروسيتات عند رجل عمره 63 خضع للمعالجة الشعاعية في العيادة الخارجية بسبب وجود انتقالات ورمية للنظام، لديه ألم في الورك الأيمن ويزداد شدة عند الجلوس وألم طوري عند الحركة، ثم تدبير الألم لديه بمشاركة ثابتة من oxycodone مع الاستماتونفين عن طريق الفم، ولكن على الرغم من ازدياد الجرعة الألم أصبح أسوأ.

1. إذا قررت متابعة العلاج الفموي لهذا الألم المتزايد، فإن الدواء المفضل لهذا المريض سوف يكون:

- (A) Butorphanol
- (B) Codine + aspirin
- (C) Levorphanol
- (D) Pentazocine
- (E) Propoxyphene

2. إذا تم وصف الدواء الملائم، فإن المريض سوف يخف الألم لديه بسرعة (على الأقل بوقتاً) وربما يشعر ببعض الشك. وقد يعاني من: الفئيان والتركيب، وبسبب التحمل يتوجب على هذا المريض أن يزيد جرعة المسكن نتيجة تطور حالته، سوف لن يظهر التحمل:

- (A) الإمساك
- (B) الشفق

- (C) غثيان وإقياء
(D) التشنج
(E) احتباس بولي
3. أي من التأثيرات التالية للمسكنات الإيثونية تنجم عن تثميل مستقبلات الكابا kappa?
- (A) توسع أوعية الدماغ
(B) نقص قوة الرحم
(C) الشفق
(D) التشنج
(E) اعتماد نفسي.
4. في طريقك إلى الامتحان ونجاة حصل لديك هجمة إسهال، إذا توقفت بالقرب من مخزن للأدوية (ميدلية) من أجل شراء مضاد إسهال إيثوني دون وصفة طبية (OTC)، فإنك سوف تسأل عن:
- (A) codein
(B) Dextromethorphan
(C) Diphenoxylate
(D) Loperamide
(E) Nalbuphine
5. استعملت كمسكنات جندرية من Fentanyl بعد العمل الجراحي لتؤدي إلى تسكين عبر الجلد، فإن التأثيرات الجانبية الخطيرة لهذا النوع من الإعضاء تشمل:
- (A) تفاعلات جلدية
(B) إسهال
(C) ارتفاع ضغط شرياني
(D) ارتخاء العضلات الملساء
(E) تثبيك تنفسي
6. نأذي مريض، في حادث عارض وأعطي حقن عضلي من meperidine 80 ملغ. ظهرت لديه لاحقاً تفاعلات شديدة تميرت بتسريع القلب وارتفاع ضغط شرياني وفرط حرارة واختلاجات. سأل شريكه (الزوجة) (غير المتأذي) كيف أن المريض يتناول أدوية لحالة نفسية. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون مسؤولة عن هذه التأثيرات غير المرغوبة لـ meperidine?
- (A) Alprazolam
(B) Amitriptyline
(C) Lithium
(D) Mirtazapine
(E) Phenazine
7. مريض (يزن 70 كغ) لديه ألم متوسط الشدة أعظمي جرعة كبيرة من Pentazocine (60 ملغ) حقناً عضلياً في الساعة 10 صباحاً. عند الساعة 5:10 صباحاً الألم أصبح أكثر شدة وأموراً. عند الساعة 10:30 صباحاً أعطي المورفين حقناً عضلياً، أسوء الحظ إضافة المورفين أدت فقط إلى تسكين خفيف جداً لمدة 90 دقيقة أخرى. إن التفسير الأكثر احتمالاً لهذا النوع من التداخل الدوائي هو أن الـ pentazocine:
- (A) مثقل لمستقبلات kappa
(B) مثبط لتشغيل الحوي للمورفين
(C) محرض لتسكينوكروم P450 الكبدية
(D) معاكس أو مثقل جزئي على مستقبلات مو (μ) ودلتا (δ)
(E) يتداخل مع الاعتماد من الجهاز للمورفين
8. تعتبر المسكنات الإيثونية مضادة للاستطباب أو يجب استعمالها بعذر بالعديد من الحالات السريرية، في المورفين: هذه الحالات لا تشمل:
- (A) قصور كلوي
(B) جراحة طرق صفراوية
(C) قصور دقيقي
(D) مرحلة المخاض الأخيرة
(E) ورمعة الرئة
- العبارة 10-9: أي شخص مدمن على الهيروئين إلى قسم الإسعاف في حالة قلق وتدهج، يشتكي من غرورات، آلام عضلية وإسهال، كان لديه إتهام، تشمل أعراضه غرط التئوية وفرط الحرارة. ادعى أنه أخذ حقنة وريدية من "fix" منذ 12 ساعة سابقة. لاحظ الطبيب الفاحص أن الحدة أكبر من حجمها الطبيعي.

- ما هو السبب الأكثر احتمالاً لهذه الأعراض والعلامات؟
- (A) تعاطي المريض جرعة زائدة من الأفيون
- (B) هي علامات مميزة للإدمان MTTP، الهيروئين الخوف بالشارع
- (C) هي أعراض وعلامات متلازمة الحرمان
- (D) إضافة للأفيون المريض قد تناول الباربيتورات
- (E) المريض مصاب بالتهاب كبدي
10. أي من التالي سوف تكون أكثر فائدة في تخفيف الأعراض التي يشكي منها المريض؟
- (A) Acetaminophen
- (B) Naproxen
- (C) Codeine
- (D) Diazepam
- (E) Naltrexone
11. أي من العبارات التالية حول nalbuphine صحيحة؟
- (A) يقلل مستقبلات ميو (μ)
- (B) لا يسبب تشنط تنفسي.
- (C) غير مركز.
- (D) تأثيرها المزيل للألم ليس أقوى من الكودئين.
- (E) استجاباتها لل naloxone في حال زيادة جرعتها غير مؤكدة.
12. هذا الدواء الذي لا يصعب إدمانه، لا يبيد تأثيرات الأفيونيات. عند دواء الخصوبة في موانع الفالحة لدى المدمنين نفس الأفيونيات، جرعة واحدة منه سوف تخفف التأثيرات الأفيونية. تعطي حصة 400 ملليغرام.
- (A) Amphetamine
- (B) Propoxyphene
- (C) Naloxone
- (D) Naltrexone
- (E) Propoxyphene
13. أي من العبارات التالية حول dextromethorphan صحيحة؟
- (A) يقلل مستقبلات kappa
- (B) فعاليته المسكنة تعادل ال Pentazocine
- (C) مضاد إقواء شديد الفعالية
- (D) أقل إحداثاً للإدمان من ال codeine
- (E) يتطلب وصفة طبية
14. هذا الدواء هو مثقل تام للمستقبلات الأفيونية، يمتلك جاهزية عويصة كبيرة، تعادل فعاليته المسكنة فعالية المورفين، ومدة تأثيره طويلة، علامات سمية الفاجأ أخف من تلك الشاهدة بالمورفين
- (A) Fentanyl
- (B) Levorphanol
- (C) Meperidine
- (D) Nalbuphine
- (E) Oxycodone
15. أي من العبارات التالية حول propoxyphene صحيحة؟
- (A) تشكيته يعادل ال oxycodone
- (B) يعاكس مستقبلات ميو (μ)
- (C) يسبب إسهال معقد على الجرعة
- (D) مثبط معال شديد التأثير
- (E) الجرعة الزائدة تسبب اختلاجات

الأجوبة

1. جـ غالبية الحالات، الألم المرافق للإنتانات السريرية من الممروري استعمال مسكنات أفيونية تعادل في قوتها المورفين. لذا يستلزم إعطاء levorphanol، إن ال Pentazocine أو مشاركة الكودئين مع الساليسيلات من غير المحتمل أن تكون مؤثرة كما في المشاركة الدوائية الأسلية، إن البروكسيفين أقل فعالية من الكودئين. يوجد ال Buprenorphine هو دواء قوي ولكنه متوفر مثقل للإدمان الخلالي حقناً، الجواب (C).
2. يؤدي الاستعمال المزمن للمسكنات الأفيونية القوية أن تظهر حالة التحمل للتسكين والشفق والتسكين، وكذلك للإقواء وتؤثر على بعض العضلات للساء بما فيها عضلة الحجاب الحاجز، ولكن لا يظهر التحمل للإدمان أو

- تقبض الحديقة على المسكنات الإفيونية، الجواب (A).
3. لا يبدو أن تعجيل مستقبلات الكابا kappa مسؤولة عن حدوث الاعتماد، الشفق، أو تأثيرات على العضلات المساء، ازدياد جريان الدم الدماغى (ومحتفل) ازدياد الضغط داخل الضفد ينجم عن التأثيرات المثبطة للتقش للمسكنات الإفيونية. والتأثيرات الأخيرة ناجمة عن ازدياد الضغط القسوى الشرياني لثاني أكسيد الكربون (PCO₂)، الذي ينجم عن تثبيط مستقبلات ميو (μ) في مركز التنفس في البصلة. ولكن تعجيل مستقبلات الكابا يساهم في التسكين في مستوى التخاع الشوكي وقد يكون مسؤولاً عن التأثيرات المركبة للإفيونات. الجواب (D).
4. قد يزيد الـ codeine وربما الـ nalbuphine من الحركات الحوية الهضمية، مع تأثيرات جانبية هامة Dextromethorphan هو مثبط للسعال. الفلوفين الأخرين اللذين هما من الأفيونات ذات التأثيرات المضادة للإسهال لا يتوفر الـ Diphenoxylate دون وصفة طبية (OTC)، بينما يتوفر loperamide دون وصفة طبية. الجواب (D).
5. إن اللامضات الجلدية للـ Fentanyl تحسّر الفراء على مدى 72 ساعة. سوف تحقق المستويات البلازمية للتسكين ما بعد العمل الجراحي ولكن بنفس الوقت تزيد من الضغط القسوى لثاني أكسيد الكربون الشرياني نتيجة تثبيط مركز التنفس في جذع الدماغ. وقد ساهم هذا التأثير المثبط الشديد للتنفس مع الوفيات أحياناً. الجواب (E).
6. إن إعطاء الـ meperidine المتواظت مع مثبطات MAO يؤدي إلى تفاعلات حتمية حادة مهددة للحياة قد تسبب عنها اختلاجات وسميات. وقد تحدث مثل هذه التفاعلات عندما يتم إعطاء Phenelzine لمدة 14 يوماً عند مريض يتناول الـ meperidine. لاحظ أن الإعطاء المتواظت لكل من الـ SSRIs والـ meperidine قد يسببه متلازمة السيروتونين وهو تداخل دوائي آخر مهدد للحياة (انظر الفصل 30). الجواب (E).
7. الـ Penicillamine هو مقلد خفيف على مستوى مستقبلات ميو وراثي. يستطيع بإعطاء لهذه المستقبلات أن يعطى ارتباطات المقلدات المصرفة مثل المورفين، وبالتالي يستطيع أن يعاكس التأثير المسكن للمورفين أو يغير بدء تأثيره. الجواب (D).
8. إعطاء المورفين وريدياً ينقص من الرزة التنفسية الناجمة عن وئمة الرئة المترافقة مع قصور بطين أيسر، قد تكون الآلية ناجمة عن نقص الإدراك الحسي لضيق التنفس، وژوال التقلق، وانخفاض الحمل القلبي للقلب (نقصان القوة الوريدية) والحمل القمدي (نقصان المقاومة المحيطية)، تنافس الأفيونات من مرض أديسون ومن قصور الدرق وهي مضادة للاستجابات في آليات الرأس كونها تزيد الضغط داخل التحف، وقد تسبب تشنج العضلات الصغراوية. إن إعطاءها خلال المغاض، قد تسبب تثبيط تنفسي عند الوليد. الجواب (E).
9. إن هذه الأعراض والعلامات ناجمة السحب عند المريض المصاب بالاعتماد الفيزيائي على المقلدات الإفيونية. تبدأ مثل هذه الأعراض والعلامات خلال 6-10 ساعات بعد آخر جرعة، وتعتمد شدتها على درجة الاعتماد الفيزيائي التي تطوّر لدى المريض. ويحدث قمة التأثير خلال 36-48 ساعة. توسع الحديقة هو من الملامح المميزة لمتلازمة الحرمان مع أعراض أخرى تشمل ميلان أنفي، دماغ، انقباض الأشعاع، نقصان عضلية، نقص من الفم المتقوَّح (yawning). الجواب (C).
10. إن الوفاة من أعراض وعلامات متلازمة السحب لدى الاستعمال المزمن للإفيونات القوية مثل المورفين يتطلب عادة استبداله بمسكن إفيوني قوي آخر مثل الـ meizadone. ولكن أيضاً يعتبر المثلث العزبي buprenorphine مؤثر ومعدني ويمتلك تأثير محدد أطول من الميثادون. سوف لن يؤثر كلاً من الأستيميتوفين والكودونين. إن التأثيرات الخفيفة للميثادون محدودة بإزالتها للألم والتقيح. الجواب (B).
11. إن الأدوية المختلفة المقلدة، المعاكسة تمتلك فعالية مسكنة تعادل غالباً المقلدات القوية. وهذا صحيح بالنسبة لـ nalbuphine على الرغم من أنه معاكس على مستقبلات ميو. إن استعمال الأدوية المقلدة المعاكسة قد يؤدي إلى نتائج متوقعة إذا تم إشراكها مع المقلدات التامة، حيث قد تحسّر الأعراض الدوائية المقلدة. المعاكسة على حدوث متلازمة الحرمان بإحداثها حصار لمستقبلات الإفيونية. إن المعاكسات الإفيونية أقل احتمالاً في إحداثها للتثبيط التنفسي، ولكن في حال حدوث التثبيط، فلا يمكن الشفاء بمعاكست بالمعاكسات الإفيونية. الجواب (E).
12. يمتلك الـ nalrexone المعاكس الإفيوني نصف عمر قصير أطول من الـ naloxone. وقد تدوم تأثيراته حتى 2 يوم. قد تتطلب المراقبة لدى المريض إعطاء nalrexone كمعالج مقيد ضمن البرامج العلاجية للاستخدام الإفيوني. يمكن تطبيق ذلك أيضاً بإعطاء nalrexone. الجواب (D).
13. Dextromethorphan، دواء يفيد كمضاد للسعال، جوي أطول من مسكنات الـ levorphanol. يتوفر الدواء للإعطاء دون وصفة طبية ويتواجد كتركب فعال في العديد من مثبطات السعال دون وصفة طبية. لا يمتلك الـ Dextromethorphan فعالية مسكنة وقدرته ضئيلة على إحداث الاعتماد، ويفترقه مع الكودونين. هو أيضاً مضاد سعال فعال. فإن الـ dextromethorphan أقل إحداثاً للاعتماد. الجواب (D).

14. إن الـ *oxyedone* و *nalorphine* ليست مشتقات كاملة للمستبدات الأفيونية، بينما يعتبر *Fentanyl* و *hydromorphone* و *methadon* مشتقات كاملة ذات فعالية مسكنة مشابهة للمورفين. يمتلك الـ *Fentanyl* الذي يمتص ويزيداً مدة تأثير 60-90 دقيقة، بينما يمتلك *hydromorphone* جاهزية حيوية قليلة، إن *methadone* يمتلك جاهزية أقوى من بين الأدوية التي تعطي عن طريق الفم، وتأثيراته ممتدة، إن التحمل والاعتماد الفيزيائي يظهر وينتشر ببطء بالـ *methadone* أكثر من الـ *morphine*. هذه الخصائص التي يتمتع بها الـ *methadone* تتوسط نزوح السمية وبرامج العناية، الجواب (C).
15. إن الـ *Propoxyphene* مشابه كيميائي للـ *methadone* ولكن فعالته المسكنة قليلة، بسبب تأثير تنازلي ممكن قليل عند استعماله مع الأسبرين والأستامينوفين، بنجم عن الجرعة الزائدة أضرار حاد يتظاهر بتشنج تنفسي وهبوط دوري ووزمة رئة واختلاجات، الجواب (E).

جواب الميزة الحفظية، البعثات الأفيونية والمادة P
(انظر الفصل 6 و17)

1. الجزئيات الطبيعية التي تحدر البعثات الأفيونية تتواجد في أماكن معينة مختلفة تشمل لب الكطر، النخاس والأغصان الحركية المثيرة للإفراز و أعصاب الجهاز العصبي الهضمي (ENS). يبدو أن هذه البعثات في الأنبوب الهضمي تثبط تحدر الاستيل كولين، من النهايات العصبية لشجرة الودبة، وبالتالي تثبط الحركات المعوية، في الأنسجة الأخرى، قد شبه البعثات الأفيونية تحدر التوافق أو تؤثر كهرمونات عصبية.
2. المادة (P) (*undecapeptide*) وهي أحد عناصر *tachykinin* في المجموعة الببتيدية، وهو ناقل عصبي حس هام في الجهاز العصبي الهضمي وفي السبل الواردة الرئيسة المسؤولة عن الإدراك الألمي. تقلص المادة P العضلات للنساء الهضمية والعصبية وتكثف توسيع الأوعية الشريانية (احتمال عن طريق التثريك أكسيد المتحرر)، قد تلعب دوراً في الكلية والفقد للعافية.

الأهداف

يجب أن تكون قادرًا على

- وصف التأثيرات الرئيسية للأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع.
- وصف للأعراض والعلامات الرئيسية للجرعات الزائدة، ولسمخ التلوثات العصبية المركزية، المستبدات الأفيونية، التلوثات المركبة بها فيها الإيثانول.
- وصف المبادئ العامة لتدبير فريق الجرعة الدوائية للأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع.
- تحديد الأسباب الأكثر شيوعاً للموت من العوامل التي يساء استعمالها.

تعلم التعاريف التالية

| المصطلح | | التعريف |
|------------------------|--|---------|
| التحمل | نقص الاستجابة الدوائية، مما يتطلب إعطاء جرعات أكبر لتحقيق نفس التأثير. قد ينجم ذلك عن الزيادة تقويض الدواء (تحمل استقلابي)، القدرة على معاوضة تأثيرات الدواء (تحمل سلوكي)، أو تبدلات في أجهزة المستقبل أو السبل الواردة المسؤولة عن تأثير الدواء (تحمل وظيفي). | |
| الاعتماد النفسي | سلوك قهري يجرى على استعمال الدواء حيث يستعمل الشخص الدواء لإرضاء ذاته. على الرغم من معرفته لخطورته على الصحة. | |
| الاعتماد الفيزيولوجي | حالة تتميز بأعراض وعلامات، غالباً تكون معاكسة لتلك التي يسببها الدواء عندما يتم سحبها بعد الاستعمال المزمّن أو لدى تخفيض الجرعة المفاجئ، تسبق الاعتماد النفسي عادة الاعتماد الفيزيولوجي. | |
| متلازمة الحرمان | مصطلح أو عبارة تستخدم لوصف الأعراض والعلامات التي تحدث لدى سحب الدواء لدى شخص لديه اعتماد فيزيولوجي. | |
| مراقبة الدواء (المادة) | دواء يمكن أن يساء استعماله وهو خفون لدى البرامج الحكومية لمراقبة الأدوية، صنفت هذه البرامج الأدوية (المخوفة) (المخوفة) وهي تراقب الوصفات الطبية ونظم العقوبات في حال حيازتها غير القانونية، وكذلك متابعة بيع الأدوية الممنوعة، يفترض ببرامج مراقبة الدواء (المواد) أن تعكس الآراء الحالية تجاه إساءة استعمال المواد، لذلك فإن تنظيم تعامل الأدوية يعتمد على المعايير الاجتماعية. | |
| الدواء العنصر | هو دواء مشتق تركيبياً مع تعديل قليل بقليلة ولكن لا يوجد بديل وظيفي في التأثير الفارماكولوجي، إن تشارك برامج المراقبة الدوائية يعتبر الدافع المفضل على تركيب وتصميم الأدوية المخدرة. | |

المفاهيم

عادة ما يأخذ إساءة استعمال الدواء مفهوم استعمال الدواء المحظور أو تناول كميات كبيرة لغاية غير طبية من الدواء المحظور، وأيضاً يشير إلى اعتبار المواد الكيميائية التي لا تعتبر أدوية من قبل عامة الشعب ولكنها تحتمل تأثيراً ضاراً للمستعمل يبدو أن الحافز لإساءة استعمال الدواء هو الشعور بالسعادة الناجمة عن تأثير الدواء على الجملة المعنوية المركزية، إذا وجد الاعتماد الفيزيولوجي فإن الوفاة من متلازمة الحرمان تعبر الشخص على متابعة إساءة استعمال الدواء.

الأصناف الرئيسة للأدوية التي يساعد استعمالها:

- A. التلوثات المركبة: تعتبر الأدوية الخمسة - المركبة مسؤولة عن العديد من حالات إساءة استعمال الدواء في USA، أوروبا واليابان، تشمل المجموعة الـ benzodiazepines و barbiturates و ethanol، جميعها متوفرة بكثرة لعامة الشعب أكثر من الإفيونات (كوكايين، الهلستات)، تعتبر البنزوديازيبينات أكثر الأدوية وصفاً لحالات القلق، المجموعة الرابعة من الأدوية (IV) اقترنت من قبل حكومة الـ USA بأنها ذات فقرة قابلة على إساءة استعمالها (إحداثها للاعتماد) (الجدول 23-2)، الأفيونات غير مروج في برامج المراقبة للأدوية والمواد المسببة لإساءة استعمالها المحظور.

الجدول 32-3: برامج الأدوية لمراقبة (المخدرة)

| المجموعة | العيار | امتداد |
|----------|--------------------------------------|--|
| I | ليس لها استعمال طبي، ذات إدمان شديد | Flunitrazepam, heroin, LSD, marijuana, mescaline, methamphetamine, PCP, DOM, MDMA |
| II | تستعمل طبياً، ذات إدمان شديد | مقدرات الأفيون القوية، cocaine، باربيتورات ذات نصف العمر القصير، الأمفيتامين methylphenidate |
| III | تستعمل طبياً، ذات قدرة اعتماد متوسطة | الستيرويدات الرفعية، الكورتيكو، مقدرات الأفيون، dextropropoxyphene |
| IV | تستعمل طبياً، ذات قدرة اعتماد ضعيفة | بنزوديازيبينات، كلونال هيربات، ميبرومات، مقدرات الأفيون zaleplon, zolpidem |

1. **التأثيرات:** تنص التوائم المركبة من الشعير بالإحداث **يثشك** **القلق** وتسبب ارتفاعاً، تشجع كل هذه التأثيرات على تكرار استعمال وبالتالي حدوث اعتماد نفسي، هذه الأدوية خطيرة خطورة المسببة المركزية وبالطريقة المستمرة بالاستعمال الجاهل مع السمكيات الانوية، عضلات التنفس، الميويوتانا وأدوية أخرى ذات خصائص شبيهة، إن الجرعات المفرطة من هذه الأدوية تسبب الموت من خلال تشييعها لمرضى التنفس والقلب وأدوية **إي** **المسكنة** (32-3)، يشمل تنبير الصمغ الزائفة تأمين طريق كوكايين وقصص الشهوة، يمكن استعمال **fundazolin** لماكسيت كيثيم الصمغ المركزية بالفانويل **Flunitrazepam**، ولكن ليس هناك ترقية لتقوية التوائم المركبة مثل الستيرويدات (Rohypnol)، **Flunitrazepam**، وركب **مزدروبيزيتي** سريع يعد الأثير مع عناصر حذرة التنفس، وقد أستخدم في الاختصاص **(date rate)**، يضاف إلى الميوسومات الكحولية، أو كلور هيدرات أو **gammabutyrohydroxy**، يضاف النصفية غير قادرة على مقاومة الاختصاص.
2. **المسببة:** يحدث الاختصاص القرطاني بالاستعمال التواصل للتوائم المركبة، إن أعراضاً وعلامات متلازمة المسحب (الحرمان) أكثر وضوحاً بالأدوية التي يكون نصف عمرها أقل من 24 ساعة (مثل الستيرويدات، **methaqualone**)، وقد يحدث الاختصاص الميويوتاني أي من التوائم المركبة مما فيها الميويوتانيات طويلة الأمد، إن اشيع أنواع المسحب ناجمة عن التشبيه المفرط للتعلم الصمغ المركزية مسببة القلق والقيء والغثان والإقياء، غثيان وأهاسات (انظر الجدول 32-3)، تحدث اختلاجات مهددة للحياة.
3. **تشمل معالجة سحب التوائم:** المركبة إعطاء التوائم المركبة (مثل **ديازيبام** و**كلورازيبوكسيد**) لتهدئة التأثير لتهدئة المسحب الصمغ الأدم، ويستخدم ذلك إنقاص تدريجي للجرعة، يعتبر **proranolol** مادة ذات فائدة في تشييع طريق الغثانية اليوية.
4. **وقد حدثت متلازمة المسحب العلاجي** عند إيقاف تناول التوائم المركبة بعد فترة طويلة من العلاج، إضافة للأعراض الانفسية لتسبب لتوهين أعضاء، تشمل هذه المتلازمة أيضاً نقص وزن، تشوش، جفاف، وسعال (انظر الجدول 23، 22 للتوصيات الانفسية).

E. المستندات الإيقونية:

- [illegible]

[illegible]

تشمل المعالجة استبدال الدواء المحظور (غير القانوني) بدواء معادل بالتغذية الدوائية (مثل الميتادون)، ويصح بأنقاص تدريجي للجرعة. إن الـ *buprenorphine* و *clonidine*، إيفونات مبددة التأثير، استعملت أيضاً لتخفيف أعراض السحب، إن إعطاء *naloxone* لشخص يستعمل الإيفونات القوية (ولكن ليس بجرعات عالية) قد تسبب أعراض حسب أكثر سرعة وأكثر شدة (السحب المثار). الولدان المولودين من أمهات لديهن اعتماد فيزيولوجي على الإيفونات يتطلبن تدبير خاص لأعراض السحب.

C. المخدرات: مجموعة معقدة من الناحية الكيميائية، تشمل الكافيين، النيكوتين والأفيونات والكوكايين.

1. *Caffeine nicotine*.

a. التأثيرات: الكافيين (الموجود في المشروبات) والنيكوتين (في منتجات التبغ) هي مواد مشروعة قانونياً في غالبية الثقافات الغربية على الرغم من أنها تمتلك تأثيرات جانبية طبية. في الـ USA، فإن تدخين السجائر يعتبر الآن سبب رئيسي للموت الذي يمكن الوقاية منه، يترافق استعمال التبغ مع ازدياد حدوث أمراض القلب والأوعية، جهاز التنفس والأورام. لقد تم تمييز الاعتماد النفسي على كل من الكافيين والنيكوتين لبعض الوقت، حديثاً جداً، أثبتت الأبحاث أن أعراض وعلاجات الحرمان هي دليل على وجود اعتماد فيزيولوجي.

b. السحب: قد يترافق سحب الكافيين بالتماس والهيجية والصدا، وإيقاف النيكوتين يترافق بالقلق وعدم راحة عقلية زمنية الذي يعتبر عائق رئيسي للإفلاع عن هذه العادة.

c. السممية: تشمل السممية العادة التالية لفراط جرعة الكافيين أو النيكوتين بتعبه مفرط للحصاة العصبية المركزية مع رجفان ومع آرق وعصبية، وتنبه قلبي واضطراب نظم قلبي، ويحدث شلل تنفسي في حال النيكوتين (الفصل 6 و 7). وقد أثبتت السممية الحادة عند الأطفال الصغار الذي يتناولون السموغ أو اللاصقات (الحاوية على النيكوتين) حيث تستعمل كبداية عن منتجات التبغ.

2. *Amphetamines*.

a. التأثيرات: تسبب الأمفيتامينات شعور بالشمق وثقلته بالتفكير حيث تساهم بتطور سريع لحذوث اعتماد نفسي، تشمل الأدوية في هذه المجموعة *methamphetamine* و *dextroamphetamine* ("speed")، شكل البلوري يمكن تدخينه (ice)، يؤدي أخذ جرعات عالية لمدة طويلة إلى حالة تنافسية (مع زورانيات وعذبان) حيث يصعب تمييزها عن الفصام، تشمل أعراض فراط الجرعة الإثارة، نمل، تسرع قلب، فراط الحرارة، فراط متسكسات واختلاجات أحياناً، لا يوجد ترياق نوعي، المعالجة داعمة موجهة نحو ضبط حرارة الجسم ومنع حدوث الاختلاجات.

b. التحمل والمسحب: يمكن أن يكون التحمل ملحوظاً، ومتلازمة الحرمان تتميز بازدياد الشهية والتوم والإنهاك وتشنج الفكري قد يحدث لذلك لدى سحب الدواء. وقد يستلزم إعطاء مضادات الكآبة.

c. مجموعة الأمفيتامينات: تمتلك العديد من الأدوية الأمفيتامينية خصائص مهلوسة، وتشتمل 5.2 دي ميونكسي، 4 ميثيل أمفيتامين (STP, DOM)، ميثانين داي، أوكسي أمفيتامين (MDA)، والمثيلين داي أكسي ميثان أمفيتامين ("MDMA 'ecstasy'"). لقد أثبت تأثير MDMA بتسهيل العلاقات الشخصية ويمرّز الفعل الجنسي، أظهر التصوير (PET) الدماغي عند الأشخاص الذي يستعملون MDMA بشكل متكرر وراثي نشوب الأعصاب في السبل السيروتونينية، تبني فراط الجرعة مظاهر سممية سريرية كما هي مشاهدة بفراط جرعة الأمفيتامين.

3. *cocaine*: يمتلك الكوكايين تأثيرات شبيهة بالأمفيتامين (سرعة فائقة)، يساهم استعماله بشكل واسع في الـ USA، وذلك ناجم جزئياً كونه متوفرأ كشكل حر يمكن تدخينه (crack)، ينتج عن استعمال الكوكايين شفق، ثقل بالتفكير وتنبه عقلي يدوم فترة قليلة ولكنه يعزّز إيجابياً باستمرار استعماله.

a. التأثيرات: إن فراط الجرعات من الكوكايين يمتلك تأثيرات شاملة معبّدة تالية لاضطراب النظم القلبي، الاختلاجات وتشنج النفس، تنجم السممية القلبية جزئياً عن حصر التناقل النوريني لفرون بواسطة الكوكايين، يساهم تأثيره المخدر الموضعي في حدوث الاختلاجات، بالإضافة لفقد الكوكايين كمقيض وعائقي فقد يؤدي إلى حوادث من ارتفاع الضغط الشرياني الشديد، قد ينجم عنها احتشاء قلبي وسكتة دماغية، لا يوجد ترياق نوعي متوفر.

b. الصمغ: إن متلازمة السحب التالية لسحب الكوكايين مشابهة لتلك التالية لإيقاف تناول الأفيونات. إن التشنط المزاجي الشديد شائع للاكتئاب ويجبر الشخص بقوة على الاستعمال القهري للدواء. قد يستلزم استعمال أدوية مسددة للاكتئاب، إن الرضخ المولدين لألميات استعمال الكوكايين (أو الأفياتامين) لديهم احتمال الإصابة بشبهات شاذة (أفان قشرية كيميائية) ازدياد الأمراض

والوفايات، وربما اعتماد على الكوكائين. إن أعراض وعلامات تشبه الجملة العصبية المركزية الناجمة عن فرط الجرعة والنسب مدونة في الجدول 23-3.

D. الهلوسة:

1. **Phencyclidine**: الفينيسكلدين هو دواء الأريبيستولوكسامين (PCP؛ غيبار الملائكة) هو أكثر العوامل الهلوسة خطراً بشكل شائع. تعتبر التفاعلات النفسية شائعة باستعمال PCP وضعف المحاكاة غالباً ما تؤدي إلى سلوك الإهمال. يجب أن يصف الدواء كمقلد نفسي **Psychomimetic**. تشمل تأثيرات فرط الجرعة الرأفة وارتفاع ملحوظ في الضغط الشرياني، واختلاجات قد تكون مميتة، تستعمل الميزودوبايمينات حقناً خالياً (مثل الديازيبام واللوورازيبام) لكبح الإشارة والوقاية من الاختلاجات.

2. **عوامل مهلوسة مختلفة**: تم تصنيف العديد من الأدوية ذات التأثيرات الهلوسة على أنها مخطورة وبسبب استعمالها، تشمل هذه الأدوية **Lysergic acid diethylamine (LSD)**، **psilocybin** و **mescaline**. قد تحدث التأثيرات الهلوسة بالا **scopolamine** والعوامل الأخرى المضادة للموسكارين. المصطلحات التي استخدمت لوصف التأثيرات على الجملة العصبية المركزية مثل هذه الأدوية تشمل الخبز واليهام والأفكار. تتوافق التأثيرات الحسية والنفسية مثل هذه الأدوية مع تأثيرات جسمانية خاصة الغشيان والضعف وتشنج العضلات. وقد يحدث أيضاً تفاعلات الزرع (رحلات سيئة). هناك إثباتات شتى بأن استعمال مثل هذه المواد يؤدي إلى تطوير اعتماد فيزيولوجي.

E. Marijuana:

1. **التصنيف**: الماريجوآنا (نبات) ويستخدم كمصطلح لتلك المواد التي تمتلك خصائص مؤثرة نفسياً. تتواجد في الخلاصة غير الناضجة لنبات الحشيش **cannabis (bemp)**، وتشمل المواد الفعالة من **tetrahydrocannabinol (THC)**، **cannabinol (CBD)**، **cannabinol (CBN)**، الحشيش **harish** هو مواد متشابهة جزئياً وأكثر قوة.

2. **التأثيرات**: تشمل التأثيرات العصبية المركزية للماريجوآنا الشعور بالارتقاء (high) مع الشفق، وعدم تواجد في الخلاصة غير مسبقة عليه، تدللات حسية وتحسين حالة تشبه الأحلام، صعوبة بالتفكير القلبي، حدوث توسع وعائي، ويزداد التبني بشكل ملحوظ، يؤدي الحشيش أحمرار المختصة. لقد لوحظت متلازمة سحب خفيفة عند مستعملين الماريجوآنا المزمنين، إن خطوة استعمال الماريجوآنا يبدو يصفف المحاكاة والتمكسات، وتتميز مثل هذه التأثيرات بمشاركة مع الموصفات المركبة مثل الأبتاؤلر. تشمل التأثيرات العلاجية للماريجوآنا قدرتها على إلقاء ضغط باطن المعج وتأثيراتها المضادة للإلتهاب، **Dronabinol** (مادة) مراقبة من مجموعة (THC) تشمل معاكسة الشبان المحدث في سياق المعالجة الكيميائية للأورام.

3. **الاعتماد الإيثناسي Inbatoors**: بسبب استعمال بعض الفارزات والموائل الطيارة بسبب إعطائها الشعور الشفق وعدم الإحباط، تشمل هذه المجموعة العوامل التالية:

1. **الخدومات**: تشمل هذه المجموعة أكسيد الأوزون، التكروروم، ودي التيل الإيثر، هذه المواد خطيرة كونها تؤثر على المحاكاة وتحرض على فقدان الوعي. استنشاق أكسيد الأوزون **nitrous oxide** كغاز نقي (دون أكسجين) بسبب الاشتقاق والموت، والايثر قابل للاشتعال بشدة.
2. **النباتات الصناعية**: إن المنتجات وتطيف واسع من المركبات الطيارة تتواجد في المنتجات التجارية مثل الغازولين **gasoline**، محققات الدهان (الترنر)، والبخاخات القابلة للدفع، الصمغ، الأسمنت العائلي، ومقومات الأختية، وبسبب جاهزيتها الحيوية الثابتة غالباً ما يساء استعمالها عند الأطفال في مرحلة المراهقة المبكرة. العناصر الفعالة التي تم تحديدها تشمل البينزين، التوكسان، ميثيل ثيوكيولون تولوين، وثلاثي كلور الأثيلين، العديد من هذه المواد سامة لتلكيد والتكليس والرثنين ونقي المعطام والأعصاب الحسية وتسبب آذية وعائية عند الحيوانات.
3. **التأثيرات الضوئية**: تعود كلاً من الأميل نثريت، وأيزوبوبيل نثريت ومركبات النثريت العضوية الأخرى إلى ما يعرف بـ "Poppers" وتتعمل بشكل رئيسي في الجماع الجنسي (معززات)، بسبب اشتقاق النثريت دوخة، سريع قلب، حدوث ضغط وتوسع، باستثناء البنتهيدوتولوينها، فإن بضع تأثير جانبية خطيرة قد حدثت.

G. **الستيرويدات**: في العديد من البلدان بما فيها USA، تعتبر الستيرويدات البنية المرمعة مواد تحت المراقبة بناءً على قدرتها في إحداث إساءة الاستعمال، التأثيرات الشاهدة من قبل المتعاطين تشمل ازدياد الكتلة العضلية وقوة أكثر منها شدة، ولكن ازدياد استعمالها قد جعل تأثيرات غير مرغوبة تشمل القلب والأوعية والعضلات الهيكلية.

العد (أحياناً شديداً)، انغلاق الشاش الباكور، وتذكير الإناث هي تأثيرات غير مرغوبة الدوخانية مثارة، وقد أثبت وجود سوء وظيفة كبدية، وقد تزيد السيروتونيدات الرزمة من خطورة احتشاء العضلة القلبية، تشمل المظاهر السلوكية لزيادة الرغبة الجنسية وعدائية (roid rage)، وقد وصفت متلازمة السحب بالثعب وتلبيط المزاج.

مهارة حافظة، أعراض وعلامات الجرعة الزائدة من الدواء الذي يساء استعماله
(انظر الفصل 22 و31)

يلا حالة الإسماعف، المظاهر السلوكية السمية الأدوية التي يساء استعمالها قد تساعد يلا التشخيص، ما هي العلامات الأخرى التي يمكن اكتشافها وتكون مساعدة، جواب الفقرة الحفظية موجود يلا آخر الفصل.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة يلا المجموعة التي تم مناقشتها يلا هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح المتغيرات الرئيسية بشكل كاف لتمييزها عن بعضها البعض وعن الأدوية الرئيسية، ويجب تمييز الأدوية الهامة الأخرى إلى أية مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيس | التغيرات الرئيسية | أدوية أخرى هامة |
|------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| النومات المركبة | Secobarbital, benzodiazepines, etihexol | Phenobarbital, alprazolam, diazepam | methaqualone, meperidine |
| الإفيونات | Heroin | Fentanyl, meperidine | المسكنات الأفيونية المقيدة القوية |
| المشبهات | Amphetamine, Cocaine, caffeine, nicotine | metamphetazine, phenmetrazine | DOM, MDA, MDMA |
| المهلقات | LSD, phenylisidine | Mescaline | Scopolamine |
| الماريجوانا | Grass | Hashish | Dermabane |
| المواد الإنشائية | nitrous oxide, solvents | ether | Chloroform, benzene |
| | Amyl nitrite | Isobutyl nitrite | |

الأسئلة

توجيهات: تتبع كلاً من العبارات المرفقة أو غير النامة يلا هذا القسم بإجابات أو نعمات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو نعمات بحيث الأفضل يلا كل حالة.

العيانات 1-3: مدبرة منزل عمرها 42 عاماً لديها طفلين بعمر المدرسة، تعاني من التلث وأعراض الرهاب وأحياناً هجمات الهلع، لم يتمكن من تحديد سبب طبي، مالي أو منزلي لحالتها. أدويتها الموصوفة تشمل مانع حمل فموي، جرعة قليلة من التيروكسين، وتستهلك مضاد حمضامين دين وصية طبية (OTC) من أجل التهاب الأذن التحسسي، ادعت أن الأيتانول معد لديها بكأس أو اثنين من العرق (wine) عند العشاء، بعد عدة جلسات لدى طبيبها، وصف لها الـ alprazolam، تابعت المراقبة جاسستها الشهيرة مع طبيبها التفتسي مع المحافظة على تناول الـ alprazolam لمدة 3 سنوات، بعدها رفع الجرعة عدة مرات خلال فترة من الزمن، لاحظت عائلتها أنها لم تتحسن مع إصابتها بأضطراب يلا الكلام عند النساء، أخيراً تم قبولها بالمشى بعلامات سحب شديدة بإحدى العطل الأسبوعية حيث كانت تحاول إيقاف أدويتها المتعددة عليها.

1. أي من العبارات التالية حول استعمال Alprazolam عند هذه المريضة خاطئة؟

- سوف يحدث تأثير سمائي مع الأيتانول ومع مضادات الحمضامين
- من المفترض أن يتم محاولة العلاجات البديلة شهر النواتية قبل القضاء السنوات الثلاثة
- يمكن أن يثار التحلل بالاستعمال المزمن من التيروكسينات
- تشجع التأثيرات المضادة للقلق للنواتم المركبة على إحداث الاعتماد

(E) لو أنها توقفت عن استعمال Alprazolam بعد شهر واحد، فليلاً تأتي لن من أي من علامات السحب

في ذلك الوقت

٢٠. السبب الرئيس لقول المريض في الشهي هو السيط في الحدة على:

(A) القلق

(B) اضطراب النوم القلبي

(C) التكيف الشمسي

(D) الاختلاجات

(E) سوء وظيفة الفرق

٢١. أي الأعراض التي سمعت منها «وصف» التسمي يعتبر من الخطأ:

(A) Amphetamine

(B) Chlorazepate

(C) Oxyazone

(D) Proxamol

(E) Sevalbutal

٢٢. أي من العبارات التالية حول إساءة استعمال المسكنات الأفيونية خطأ؟

(A) مريض يعاني من متلازمة سحب الهيروئين، يكون خال من أعراض الحرمان خلال 6-8 أيام

(B) في سحب الأفيونات، قد يكون chemidine مفيداً في إلتباس الأعراض الناجمة عن فرط الفعالية

(C) تشمل العلامات المبكرة لسحب المسكنات الأفيونية دماغ، سيلان أنفي، تشنص قهوي وتفرق

(D) قد يحدث maloxone حالة سحب شديدة عند متعاطي المسكنات الأفيونية مع أعراض تبدأ ما قبل

من 15-30 دقيقة

(E) يقلل Methadone من شالية أعراض سحب الهيروئين

٢٣. أحد مريض شاب إلى غرفة الإسعاف في الشهي معاً من فرط جرعة الكوكاين عن طريق الوريد، فعن

غير المحتمل أن تشمل أدوية:

(A) بتر

(B) بنام قلب

(C) ديث حاروة

(D) احتشاء عضلة قلبية

(E) اختلاجات

٢٤. أي من العبارات التالية حول منبهات الجملة العصبية خاطئة؟

(A) تسبب عتبة ecstasy تأثيرات شبيهة بالأفياتمين

(B) قد يؤدي سحب الكافئين إلى صداع شديد

(C) لقد أثبت أن (MDMA) (ecstasy) سام لأعصاب الدماغ في العدل المبيروكوتية

(D) بطير الأفياتمين مهيء للاعتماد النفسي قوي التأثير، بينما لا يسبب اعتماداً فيزيولوجياً

(E) قد يشمل معالجة فرط جرعة الكوكاين استعمال الديازيبام والبروبيراثول

٢٥. أي من العبارات التالية حول الفلسفات صحيحة؟

(A) يعتقد أن ال mescaline والفلسفات الشبيهة تمتلك تأثيرات عصبية مركزية من خلال تأثيرها على

السل الدوبامينرجية الدماغية

(B) من المعروف أن التأثيرات الشبيهة تحدث باستعمال LSD خلال العمل

(C) scopolamine هو الوحيد من بين الفلسفات الذي يوصف بشكل ذاتي

(D) إن ترمع الحففة، تسرع القلب، دلجان، وازدياد البقلة جميعها من التأثيرات المبردة لـ psilocybin

(E) قد يسرع phenacyclidine من حدوث جفاف الفم والاحتباس البولي

٢٦. أي من العبارات التالية حول المواد الإنشائية خاطئة؟

(A) استنشاق النسيب عند الأطفال، يعمر 8-12 عاماً هو مشكلة رئيسة لإساءة استعمال الدواء

(B) أحاسيس الشهي والتمثيل مع اضطرابات عصبية وبسعية تحدث عند غالية الموضعي المذهن

(C) يستعمل النسيب في السج

(D) قد يسبب الفلوروكربونات موت مفاجئ ناجم عن اضطراب النوم القلبي

- (E) من المحتمل أن يصاب إيزوبوتيل ثريوت صداماً
9. أي من الأعراض والعلامات من المحتمل أن تحدث بالماربيجوانا؟
(A) بطن قلبي
(B) احمرار الملتحمة
(C) ارتفاع ضغط شرياني
(D) ازدياد الإنجاز الحركي التلقائي
(E) توسع حدقة

العبارة 10-11: احضر طالب جامعي إلى قسم الإسعاف من قبل زملائه. وقد أخبر الطبيب بأن الطالب تناول دواءً ومن ثم أصبح كالمجنون "went crazy". المريض مصاب بالهياج والذهيان. احتاج عدة أشخاص لتهدئته، جلده دافئ، ومنعرق وحفنه متوسمة، أصوات أمعائه طبيعية، تشمل الأعراض والعلامات تسرع القلب، ارتفاع قوتش شرياني ملحوظ، فرط حرارة، ازدياد مقوية عضلية، رآرة عمودية واقعية.

10. السبب الأكثر احتمالاً لهذه الأعراض والعلامات هو الانسجام الناتج عن:
(A) Hashish
(B) LSD
(C) Mescalene
(D) Phenylcyclidine
(E) Scopolamine

11. من غير المحتمل أن يشمل تدبير هذا المريض:

- (A) الفحم الفعال
(B) وصف البنزوديازيبينات
(C) الهالوبيريدول إذا حدث فصاماً فيما بعد
(D) مص المرزات باستعمال أنبوب أنفي معدني
(E) قنونة البول يزيد إطرار الدواء

12. يمتلك هذا العامل تأثير مركب ومعدنًا للتساوة، إضافة مقادير قليلة منه إلى الكحول لا يمكن كشفها بالتفوق. وقد استعملت في هجمات الانسحاب، يشابه الدواء كيميائياً مع ناقل عصبي مثبت دماغي، أي من الآتي هو أكثر تشابهاً مع الوصف المعطى؟

- (A) Amyl nitrite
(B) Flunitrazepam
(C) Gamma-hydroxybutyrate
(D) Hashish
(E) Metacathinone

الإجابات

- قد تؤدي الجرعات العلاجية من البنزوديازيبينات إلى اعتماد نفسي مع أعراض السحب، قد يشمل هذا ازدياد النوم ذو حركات العينين السريعة (ارتداد REM)، ازدياد القلق، إشارة، أرق، تمسك شدة أعراض السحب على الجرعة المستعملة وعلى تزامن استعمالها مع منومات مركبة أخرى تضم الأيتانول. عموماً، إن أعراض السحب أكثر شدة باستعمال المركبات المنومة قصيرة التأثير. الجواب (E).
- إضافة للأعراض الموصوفة أعلاه، فإن السحب الفاجئ للمنومات المركبة الحديثة للاعتماد قد يشمل فرط المنكسات المتطور إلى الاختلاجات، ومن ثم يحدث السبات لاحقاً وأحياناً الموت. تزداد خطورة الاختلاج إذا تم سحب الأيتانول الفاجئ في نفس الوقت. الجواب (D).
- المقارنة المثالية لنزاع السمية خلال السحب من الاعتماد الفيزيولوجي للباربيتورات، البنزوديازيبينات أو الأيتانول هو أن يستعمل منوم مركب طويل الأمد مع تناقص تدريجي للجرعة. كلونيازيبوكسين أو الفلورازيبام هو ما يستعمل غالباً. الجواب (B).
- بدأت عادة أعراض سحب الإيفيندرات خلال 6-8 ساعات، والطور الحاد قد يدوم 6-8 أيام. ولكن الطور الثاني من سحب الهيروين يتميز ببطن قلبي، هبوط ضغط شرياني، هبوط حرارة، وتوسع حدقة، قد يدوم 26-30 أسبوع. يستعمل بشكل شائع الميثادون لنزع سمية لدى المدمن على الهيروين، وذلك لأنه مقلد قوي ليمتلك جاذبية عالية، ويمتلك نصف عمر طويل نسبياً. الجواب (A).
- تمتلك الجرعات المفرطة من الأمفيتامين أو الكوكايين علامات وأعراض شائعة. ولكن قدرة الكوكايين على حصر عود النشاط التورواين تفرز في النهايات العصبية البعيدة يؤدي إلى انسجام قلبي، تسرع القلب هو القاعدة، مع احتمال اضطراب النظم القلبي والاحتشاء أو السكتة الدماغية الجواب (B).
- يتميز عن إساءة استعمال الأمفيتامين تحمل ملحوظ واعتماد نفسي وفيزيولوجي. يتظاهر السحب بأعراض وعلامات مماثلة لتلك الناتجة عن هذه الأدوية، تشمل حمول وإكتئاب، عشية ecstasy مستخلص نباتي يسبب

- تسبب للجملة العصبية المركزية، بنقص الشهية، أرق، له تأثيرات مقلدة للودي، والعنصر الأساسي فيه هو الإفيون، وكما هو أيضاً في نبات Ma-huang. (الجواب (D)).
- تمتلك mesocarb و psilocybin تأثيرات مشابهة لمركبات LSD (من طريق سبل السيروتين) ومخبطية (مقلدة للودي)، لا تمتلك جميع المهلستات تأثيرات مشوهة. على العكس من ذلك فإن إساءة استعمال الإيثانول والأفيونامين والكوكائين تسبب تأثيرات مشوهة أو سمية للأجنة. بشكل لا يشبه جميع المهلستات فإن الفينيثيليدين له تأثير أقوى إيجابي للإعطاء الذاتي عند الحيوانات، سكوبولامين لا يمتلك تأثير أقوى إيجابي ولكنه يمتلك تأثيرات شبيهة بالأفيون. (الجواب (D)).
- الاضطراب المذكور ما قبل المرافقة هم الأكثر احتمالاً أن ينجروا المواد الانشاقية الذنبية. وإساءة استعمال أكسيد الأزوت شائع نسبياً. قد تسبب المستحضرات السامة مثل الهنات، الهلستات، التيل إثيل كيتون والتولوين وثلاثي كلور إيثيلن تأثيرات سمية مركزية ومخبطية عصبية، آذية كبدية وتكوينية ومعرض رئوي. وقد حدثت موت مفاجئ بعد استنشاق الفلوروكربون. نادراً ما تسبب المذيبات الصناعية البهيموفيلين، ولكن ربما تحدث نتيجة الجرعة المفرطة من الثرات. (الجواب (C)).
- اشان من أكثر علامات المعوزة لاستعمال الماريجوانا هما تسرع النبض واحمرار الشفاهة، ويحدث هبوط ضغط الدم والإحجاز الحركي التفسسي لا يتغير حجم الحدة باستعمال الماريجوانا. (الجواب (B)).
- الأمراض والعلامات تشير إلى التسهم بالفينيثيليدين. وجود رآة الأفقية والمعدنية هو واسم مرضي. (الجواب (D)).
- الجرعة المفرطة من الفينيثيليدين خطيرة. المبادئ الأساسية للعلاج هي تأمين التنوية والسيطرة على الاختلاجات وضغط الدم، وهرط الحرارة. يفرز الفينيثيليدين في المعدة، لذا إزالة الدواء ربما تسرع بإعطاء الفحم النشال أو استمرار من الممرزات الأنفية المدنية. الفينيثيليدين هو أساس خفيف، فقد يشرح إطرأحه البولي يتممض البول، قد يكون من الملائم المعالجة بمضادات التشنج إذا ظهرت أعراض نفسية بعد التسهم الحاد. (الجواب (B)).
- بتلايم الفلوترانزيم جزئياً مع وصف الانتصاب "date rape" الدوائي، ولكنه لا يشابه كيميائياً مع التوافل العصبية المعروفة: GHB Gamma-hydroxy-butyrate؛ سائل (ecstasy)، هو دواء من المخدرات الشائعة في الشارع، ويشابه بنويماً مع الـ GABA. نباتي مليهي منه للجملة العصبية المركزية مشابه للأفيونامين. (الجواب (C)).

جواب المارة الحفظية: أعراض وعلامات الجرعة الزائدة من الدواء الذي يساء استعماله
(انظر الفصل 22 و23)

هناك علامات ثابتة قابلة للكشف قد تساعد في تشخيص سمية جرعة الجرعة الدوائية وتشمل تبدلات في نظم القلب والضغط الدموي والتنفس، وحرارة الجسم، تعرق، علامات معوية واستجابات حدقية. مثال في حالة إساءة استعمال الدواء فإنه من الشائع أن يحدث تسرع قلب، ارتفاع ضغط الدم، ازدياد حرارة الجسم، نقص العلامات المعوية وتوسع حدقة كل ذلك يميز تناول جرعة مفرطة من منبهات الجملة العصبية المركزية التي تشمل الأفيونامينات، الكوكائين، وغالبية المهلستات.

ضع قائمة موجزة من الخصائص تمتلك من تحديد الجرعة المفرطة من الإفيونيات والتوصات المركبة.

الجزء VI : الأدوية ذات التأثير العامة على الدم ، الالتهاب والنفوس

الأدوية المستعملة في فقر الدم وعوامل النمو المكونة للدم

33

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآلية الطبيعية التي تنظم امتصاص و تخزين الحديد في الجسم.
- وصف حالات فقر الدم التي يستطب فيها إعطاء مستحضر الحديد وذلك الحالات التي يكون فيها مضاد استقلاب.
- وصف التسمم الحاد والمزمن بالحديد.
- رسم حلقة الـ dTMP وإظهار كيف يؤثر حمض الفوليك والفييتامين B₁₂ على هذه الحلقة.
- وصف التطبيقات السريرية للفييتامين B₁₂ وحمض الفوليك.
- وصف الخطوة الرئيسية الناتجة من استعمال حمض الفوليك كمعالجة (وحيدة) لفقر الدم ضمن الأرومات.
- تسمية عوامل النمو المولدة للدم الرئيسية ووصف استعمالات الرئيسية.

تعلم التعاريف التالية

جداول 33-1، التعاريف.

| التعريف | المصطلح |
|--|---------------------------|
| الفييتامين B ₁₂ | كوبالامين Cobalamin |
| مجموعة من التسعات الكيمائية الحيوية التي يتشح عنها ديزوكسي تيميديلات (dTMP) وهو مركب ضروري لتركيب الـ DNA، تفقد الحلقة على تحول ديهيدروفوليك إلى تتراهيدروفوليك بتوسط أنزيم ديهيدروفوليك وبيكتاز (الشكل 33-2) | حلقة تركيب dTMP |
| عبارة عن تراكم الـ N ⁵ -acetylmethyltetrafolate والتي يحم عنها عوز في التتراهيدروفوليك الذي يكون ناعماً عن عوز الفييتامين B ₁₂ (الشكل 33-2) | معيبة الفوليك Folate trap |
| العامل الذي استعمرت الحبيبات، تفاعل نمو المكون للدم فيه إنتاج ووظيفة العدلات | G-CSF |
| العامل الذي استعمرت الحبيبات، عامل نمو مكون للدم فيه إنتاج الحبيبات (أنسداد، العنضات والعدلات) وخلايا النقي الأخرى | GM-CSF |
| عوز في هيموغلوبولين المعدل والكريات الحمراء الدموية (erythrocytes) حيث تكون الكريات الحمراء كبيرة شاذة، يلهم هذا الترم من فقر الدم عن عوز الفوليك والفييتامين B ₁₂ | فقر الدم ضمن الأرومات |
| عوز في هيموغلوبولين المعدل وكريات الدم الحمراء، حيث تكون الكريات الحمراء صغيرة شاذة، غالباً ما تهم عن عوز الحديد | فقر الدم مشفر الكريات |
| نقص شاذ في عدد العدلات في الدم، المرض المصابين بنقص العدلات مؤهين للأشخاص الخطرة | نقص العدلات PBSCs |
| خلايا دموية جذعية محيطية، خلايا مولدة متواجدة في الدم المحيطي لديها القدرة لتعطي أنواع مختلفة متعددة من خلايا الدم الناضجة، تستعمل PBSCs لأستراس الداني (زرع الخلايا البائدة لنقص النخض) والزرع المخطط الحبيبات (زرع خلايا عائلة لشخص مختلف) فرع من فقر الدم مشفرة الأرومات الذي يهم عن نقص العامل الداخلي، وهو بروتين ينتج من الخلايا الخاطئة المعنية وبع ضروري للاستعصام المعوي للفييتامين B ₁₂ | فقر الدم القوي |
| عبارة عن نقص شاذ في عدد الصفائح الدموية، المرض المصابين بنقص الصفائح لديهم استعداد للنزف الشديد | نقص الصفائح |

المفاهيم

عوز الخلية الدموية

A. فقر الدم بعوز الحديد والفيتامين: إن فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ الناجم عن عوز الحديد هو أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً. فقر الدم ضخيم الأرومات ينجم عن عوز الفيتامين B₁₂ وحمض الفوليك وهما ثنائيم (عوامل مساعدة) لتسحق الكريات الدم الحمراء بشكل طبيعي. فقر الدم الخبيث، هو الشكل الأشيع من أنواع فقر الدم بعوز فيتامين B₁₂، وينجم عن نقص تركيب العامل الداخلي. وهو يروثن ضروري لامتصاص الفيتامين B₁₂ الوارد مع الحمية، أو قد ينجم عن الاستئصال الجراحي لذلك الجزء من المعدة الذي يفرز العامل الداخلي.

B. عوز الخلايا الدموية الأخرى: إن نقص تركيب سلالات الخلايا الدموية المختلفة يمكن أن يكون شاهدة مرض أو لثأثير جانبي للأدوية أو المخلقة الكيمائية للسرطان. التركيب المباشر للـ DNA المتشابه لنواتج النمو المكونة للدم. حدثت من الممكن معالجة الكثير من المرضى المتصابين بعوز الكريات الحمراء. العدلات والصفائح، بعض عوامل النمو تلعب دوراً هاماً أغتراس الخلية الجذعية.

C. الأدوية الرئيسية. بين الشكل 3-3-1 الأدوية الرئيسية التي تناقش في هذا الفصل.

التحديد:

A. دور الحديد: الحديد هو مركب معني ضروري للهم، وهو الجزئية المسؤولة عن نقل القسم الأكبر من الأكسجين في الجسم، على الرغم من أن غالبية الحديد في الجسم موجود في الهيموغلوبين، فإن جزءاً هاماً يكون مرتبطاً مع الترانسفيرين، وهو البروتين الناقل ومع الفيريتين وهو البروتين الخازن. يحدث عوز الحديد غالباً عند النساء بسبب حسارة الدم خلال الدورة الشهرية، وعند الأشخاص التابئين للمصابين بسوء التغذية بسبب عدم كفاية الوارد من الحديد في الحمية، الأطفال والنساء لديهم زيادة في الحاجة للحديد.

B. تنظيم مخازن الحديد: يتم تنظيم محتوى الحديد في الجسم من خلال تعديل لامتصاص الوضعي المعوي، لا توجد هناك آلية لإفراج الحديد، وكنتيجة لتسوء وظيفة التنظيم المعدي المعوي لامتصاص الحديد هناك حالة واحدة من الأمراض تترافق بزيادة مخازن الحديد مثل الهيموكروماتوز (Hemochromatosis).

1. الامتصاص: يمتص الحديد على شكل شاردة حديدية (Fe²⁺) ويتأكسد في الخلية المخاطية إلى الحديد (Fe³⁺).

2. الخزن: يمكن أن يخزن الحديد ثلاثي التكافؤ في المخاطية (مرتبطاً مع الفيريتين) أو يحمل لأماكن أخرى في الجسم (مرتبطاً مع الترانسفيرين). يخزن الزائد من الحديد بشكل حديد مرتبط بالبروتين في الخلية البطانية وفي حالات فرط التحميل يخزن في الخلايا البارانشمية للجلد والكبد والأعضاء الأخرى، يحدث تراكم الحديد في مخازنه في فقر الدم الانحلالي (فقر الدم الناجم عن زيادة تخرب الكريات الحمراء الدموية) وفي الهيموكروماتوز.

3. الإفراج: تتفقد مقادير قليلة من حديد الجسم بالتفرق واللعاب والجلد والتوفيت والخلايا المخاطية المعوية.

C. الاستئصال السريري: فقر الدم بعوز الحديد هو الاستئصال الوحيد لامتصاص الحديد. يمكن تشخيص عوز الحديد من التبدلات التي تظهر على كرية الدم الحمراء (خلية مسفورة الحجم، نقص محتوى الهيموغلوبين في الدم) ومن قياس مخازن الحديد في النصل والنظام، يبالغ المرض أحياناً، مستخلص Iron: ferro من طريق الحمية وفي حالات خاصة، عن طريق الإعطاء الخلالي للمعدن (انظر قائمة الأدوية).

الأدوية المتخصصة في فقر الدم، عوامل النمو



الشكل 3-3-1 الأدوية المتخصصة في معالجة فقر الدم وحالات عوز الخلية الدموية: G-CSF، العامل الذي يستعمرة المحببات

IL-11، العامل الذي يستعمد المحببات، البانغانت، IL-11، العامل الذي يستعمرة المحببات، IL-11

يجب أن لا يعطى الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي لأن الحديد يكون مرتفعاً في مخازنه وليس مرتبطاً في هذا النوع من فقر الدم.

D. الانسمام بالحديد: (انظر الفصل 38)

1. اعراض وعلامات: إن الانسمام الحاد بالحديد هو أكثر شوعاً عند الأطفال ويحدث عارضاً نتيجة تناول أقراص الحديد من قبل الأطفال. اعتماداً على الجرعة فقد يحدث التهاب معدة وأمعاء نخري، صدمة، حماس استقلابي، سيات وموت. يحدث الانسمام الزمن غالباً عند الأشخاص الذين يحتاجون لتقل الدم المتكرر (مثل فقر الدم المنجلي) وهؤلاء المصابين بالهيموكروماتوز. وهو مرض وراثي يكون فيه شذوذ في امتصاص الحديد.
2. معالجة الانسمام الحاد بالحديد: تعتبر المعالجة المباشرة ضرورية وتتألف عادة من إزالة اقراص الحديد غير المستصة من الجهاز الهضمي، وتصحيح الشذوذات في الشوارد والحامض والقوية، وإعطاء deferoxamine حقناً حيث يخلب الحديد من الدوران.
3. معالجة الانسمام الزمن بالحديد: يمالح الهيموكروماتوز عادة بسحب الدم.

الفيتامين B₁₂

- A. دور الفيتامين B₁₂: الفيتامين B₁₂ (كوبالامين) وهو جزيئية تحتوي على الكوبالت (بشكل متماثل مع حمض الفوليك) يتم في نقل كربون من الوحدات الذي يشير خطوة ضرورية للتركيب DNA. إن ضعف تركيب DNA يؤثر على جميع الخلايا، ولكن بسبب أن خلايا الدم الحمراء يجب أن تنتج بشكل مستمر فإن نقص الفيتامين B₁₂ أو حمض الفوليك يتظاهر عادة بالبديهة بفقر الدم، هذا إضافة لأهمية عوز الفيتامين B₁₂ الذي يتظاهر بتطور عيوب عصبية، تصبح غير عكوسة إذا لم تعالج في حينها.
- B. الحرائك الفارماكولوجية: ينتج الفيتامين B₁₂ فقط من قبل الجراثيم، لا يتركب هذا الفيتامين من قبل العديد من خلايا المتعضيات، وهو يمتص من السيل (المعوي) بوجود العامل الداخلي الذي ينتج من قبل الخلايا الجدارية في المعدة، يخزن الفيتامين B₁₂ في الكبد بمقادير كبيرة، يمتلك الشخص الطبيعي كفاية من هذا الفيتامين لمدة 3 سنوات، تنقل في البلازما من خلال ارتباطها بالترانسكوبالامين B₁₂، وهو عبارة عن بروتين سكري. عندما يعطى الفيتامين B₁₂ حقناً فإن أي زيادة عن هذا البروتين القابل للارتباط يتم طرحها. الشكلان المتوافران من الفيتامين B₁₂ هما: hydroxycobalamin وcyanocobalamin، يمتلكان حرائك فارماكولوجية متشابهة ولكن الهيدروكسي كوبالامين أكثر ثباتاً بالارتباطه مع بروتينات البلازما ويشتك نصف عمر دوراني أطول.
- C. التآثرات الفارماكوكيميائية: يعتبر الفيتامين B₁₂ ضروري لنوعين من التفاعلات: تحول ميثيل مالمونيل، كوازيم A إلى سكسونيل كوازيم A، وتحول الهوموسيسنتين إلى الليثيونين. إن التفاعل الثاني يرتبط مع استقلاب حمض الفوليك وتركيب دي أكس ثيميديلات (dTMP)، الشكل 33-2، التفاعل الثاني. وهو عملية مطلوبة لتركيب DNA، إن عوز الفيتامين B₁₂ يسبب في إفساد تراكم الفوليت على شكل M-55 ميثيل تتراهيدروفوليت، مما يؤدي لتضويع التتراهيدروفوليت ويبيته إنتاج الكريات الحمراء الدموية، يساعد إعطاء حمض الفوليك المرفس المصابين بعوز الفيتامين B₁₂ يتسارع على امتلاء مخازن التتراهيدروفوليت (الشكل 33-2، تقابل 3) ويصحح فقر الدم بشكل جزئي أو تام، ولكن الوارد الخارجي من حمض الفوليك لا يصحح الميوب العصبية لعوز الفيتامين B₁₂.
- D. الاستعمال السريري والسمية: يتوفر الفيتامين B₁₂ على شكل هيدروكسي كوبالامين وميانوكوبالامين وكلا الشكلان لهما تأثيرات متضادة، يطبق هذا الفيتامين بشكل رئيس في معالجة فقر الدم الخبيث بشكل تخميسي وفقر الدم الناتج عن استئصال المعدة الجزئي. وبسبب كون فقر الدم بعوز الفيتامين B₁₂ ينتج دائماً عن عدم كفاية الامتصاص، لذلك يجب أن تعطى المعالجة المعيشية بالفيتامين B₁₂ عن طريق الحقن الجداري لا يمكن الفيتامين B₁₂ تأثير سمي هام.

حمض الفوليك

- A. دور حمض الفوليك: بشكل شبيهة بالفيتامين B₁₂، فإن حمض الفوليك ضروري للتركيب الطبيعي DNA، ويتظاهر عوزه بفقر الدم ضعيف الأرومات، إضافة لأن عوز حمض الفوليك أثناء الحمل يزيد من خطورة تشوهات الأنبوب العصبي عند الجنين.

مهارة حفظية: طرق إدخال الدواء
(انظر الفصل 3)

إن جميع عوامل النمو المكونة للدم الناشئة التي تم المراقبة عليها تعطى عن طريق الحقن.

1. لماذا لا يمكن إعطاء عوامل النمو المكونة للدم عن طريق الحقن؟
 2. ما هي الطرق الثلاثة لإعطاء الدواء عن طريق الحقن؟ كيف يمكن مقارنة هذه الطرق اعتماداً على بدء ومدة التأثير الدواء وعلى خطورة التأثيرات غير المرغوبة.
- أجوبة المهارة الحفظية تظهر في آخر هذا الفصل.

A. **Erythropoietin** : ينشج الإريثروبويتين من الكلية، إن نقص إنتاجه مسؤولاً عن فقر الدم في سياق قصور الكلى. من خلال تفعيل مستقبلات نوعية في الخلايا سليفة الحمراء في نقي العظام، ينمى الإريثروبويتين إنتاج كريات الدم الحمراء ويزيد من تحررها من نقي العظام. يستعمل الإريثروبويتين بشكل روتيني في حالات فقر الدم عند مرضى قصور الكلية وأحياناً ويكون فعالاً عند مرضى الأشكال الأخرى من فقر الدم، مثل اضطرابات نقي العظام الأساسي أو فقر الدم التالي للمعالجة الكيميائية للسرطان أو المعالجة بـ **idovudine**، وزرع نقي العظام، الإيدز أو السرطان. إن سمية الإريثروبويتين قليلة وعادة تجم عن زيادة مفرطة من الهيماتوكريت.

B. عوامل النمو النخية **Filgrastim, Myeloid growth factors** (العوامل للنخية المستعمرة المحيية: G-CSF) **sargramsim** (عامل النمو ألتية المستعمرة المحيية والبالعات: GM-CSF)، تشبه هذه العوامل إنتاج ووظيفة العدلات، أيضاً تشبه **GM-CSF** إنتاج خلايا سليفة النقي وخلايا السليفة المبرطة. إن **G-CSF** وبشكل أقل **GM-CSF** تحرك خلايا الجذعية المولدة للدم فعلاً تزيد من تركيزها في الدم المحيطي. يستعمل كلاً من عاملَي النمو في تسريع استعادة العدلات بعد المعالجة الكيميائية للسرطان وفي معالجة الأشكال الأخرى من نقص العدلات الثانوي والبديهي (مثل فقر الدم اللا مصنع، نقص العدلات الخفي)، عندما تقطع للمرضى مباشرة بعد زرع النخية الذاتي، فإن **G-CSF** ينقص من زمن الزرع ومن مدة نقص العدلات، تستعمل **G-CSF** لتحريك خلايا الدم الجذعية المحيطية (PBSCs) للتخصير لزرع الخلايا الجذعية الذاتي أو المتناثر وراثياً. إن سمية **G-CSF** قليلة، على الرغم من أن الدواء قد يسبب أحياناً ألم عظمي، قد يسبب **GM-CSF** تأثيرات أكثر شدة تشتمل الحمى، آلام مفاصلية وازدياد أوعية شريفة مع وذمة، والتفاعلات التحسسية نادرة.

C. عوامل نمو الخلايا المبرطة **Megakaryocyte growth factors**، **Oprelvekin** (انثروكين-11: IL-11) والثرومبوبويتين ينمى خلايا البنية السليفة المبرطة ويزيدان من عدد الصفائح في الدوران المحيطي. تستعمل **IL-11** في معالجة المرضى الذي لديهم حوادث سابقة من نقص الصفائح بعد إعطائهم كورس علاجي كيميائي للسرطان، حيث تنقص الحاجة لنقل الصفائح عند مثل هؤلاء المرضى. التأثيرات غير المرغوبة الأكثر شيوعاً لـ **IL-11** هي التقيؤ، الصداع، الدوخة واحتباس السوائل. تأثيرات **Thrombopoietin** يبدو أنها متشابهة مع **IL-11**.

D. عوامل نمو أخرى حائلة للدم: تشمل عوامل نمو الأخرى السائل التي تستمعة الترمية (**G-CSF**) عامل النخية الجذعية (SCF) والانثروكين-3، 6، 9، يمتلك كلاً من SCF والانثروكين-3 التأثيرات الأكبر على خط الخلايا السليفة، التي تشمل الخلية الحمراء، المحيية، الوحيدات البالعات، الخلايا عروطة. الحمضات والأسايت.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر عامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ويجب معرفة المتغيرات الرئيسية بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض. ويجب تمييز المواد الأخرى الهامة إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

الأدوية المستخدمة في فقر الدم وعوامل النمو المكونة للحم/301

| اسم المجموعة | الأدوية التي تسمى | المشاكل | عوامل أخرى هامة |
|------------------------|--------------------------|---------|-----------------------------------|
| مستحضرات الحديد الفموي | Iron sulfate | | Ferrus gluconate, Ferrus fumarate |
| مستحضرات الحديد حقن | Iron dextran | | |
| الستيرويدات | Corticosteroids | | Hydrocortisone |
| الفيتامينات | Folic acid | | |
| مكملات الكريات الحمراء | Erythrocyte concentrates | | |
| عوامل النمو الشبيهة | Erythropoietin (EPO) | | Sargramon (GM-CSF) |
| عوامل الخلية العروطة | Thrombopoietin | | |

الأسئلة

التوجيهات: إن كلًا من العبارات المرقمة أو غير الشامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مميزات للمباراة. اختر جواباً واحداً

فقط أو مئمة العبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارة (4-1): امرأة حامل عمرها 23 عاماً، أحيلت إلى طبيب النسائية لتقييم حالة فقر الدم، إنها في الشهر الرابع من الحمل وليس لديها قصة فقر دم سابقة، جدها مصاب بفقر الدم الخبيث. الهيموغلوبين لديها 10 غ/دل (طبيعي 12-16 غ/دل).

1. إذا كانت هذه المرأة مصابة بفقر دم كبير الكريات مع ازدياد تركيز الترانسفيرين وتركيز الفيتامين B₁₂

- الطبيعي، فإن السبب الأكثر احتمالاً للفقر الدم هو عز:
- (A) Cobalamin
- (B) Erythro poietin
- (C) Folic acid
- (D) العامل الداخلي
- (E) Iron

2. إذا كانت هذه المريضة لديها العوز التي حددت في السؤال الأول، فإن رشيها سوف يكون لديه خطورة أعلى من الطبيعي للإصابة ب:

- (A) تشوه الأنيوب العصبي
- (B) شذوذ قلبي
- (C) نقص عدلات خنثي
- (D) أدية كلوية
- (E) تشوه أطراف

3. تشير البيانات المخبرية لمريضتك العامل بأنها غير مصابة بفقر دم كبير الكريات ولكن بدل ذلك كان لديها فقر دم مشعر الكريات نموذجي، إن المعالجة المثالية للفقر الدم عادي الخلايا أو مشعر الخلايا المراضة للعمل هو استخدام:

- (A) حمية شنية بالأنف
- (B) حقن الأريثروبيتين
- (C) أقراص سلفات الحديد
- (D) مستحضرات حمض الفوليك
- (E) حقن الهيدروكس كوبالامين

4. إذا كان لدى المريضة طفل في المنزل وهي تتناول مستحضرات حديد ما قبل الولادة، يجب تحذورها بأن تحاول جدها في حفظ تلك الحبوب بعيدة عن متناول الطفل، تشمل السمية الحادة بالحديد عادة:

- (A) وجمة، ارتشاع ضفط، ونزف دماغي
- (B) فوط حارقة، هذيان، وميات
- (C) هبوط، ضفط، اضطراب نظم قلبي واختلاجات
- (D) التهاب معدة وأمعاء، نخز، صدمة وحماض استقلابي
- (E) أدية كلوية شديدة، التهاب دماغي، وميات

5. يتركب مشزن الحديد في الخلايا الخاطئة للأعضاء من:

- (A) Ferritin
(B) العامل الداخلي
(C) Oprelvekin
(D) Transcobalamin II
(E) Transferrin
6. أي من الآتي أكثر حاجة لطفل عمره 5 سنوات مصاب بقصور كلية مزمن؟
(A) الألبومين
(B) G-CSF
(C) الأنتروكين-11
(D) عامل الخلية الجذعية
(E) ثرومبوبويتين
7. فيما يتعلق بـ G-CSF و GM-CSF:
(A) تعطى جاهزة بقوة أقوى أكبر
(B) أكثر احتمالاً أن تسبب نقص صفائح
(C) أكثر احتمالاً أن تسبب تفاعل تحسسي
(D) من المحتمل أن تقي من الحميات الناجمة عن نقص العدلات
(E) تنبه إنتاج أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية الوليدة للدم
8. إن نتيجة عزو الفيتامين B12 هو تراكم تعامل كيميائي هام.
(A) Erythropoietin
(B) dTMP
(C) Folic Acid
(D) N⁵-methyltetrahydrofolate
(E) Tetrahydrofolate
- العبارة 9-10: امرأة عمرها 53 عاماً، بعد خضوعها لجراحة سرطان الثدي، تم التشخيص بإصابتها أربع كورسات معالجة كيميائية للسرطان. تعطى هذه الكورسات كل 3-5 أسابيع، اختلط الكورس الأول بنقص صفائح دموية شديد معرض للمعالجة الكيميائية.
9. خلال الكورس الثاني من المعالجة الكيميائية، من المناسب معالجة هذه المريضة بـ:
(A) Erythropoietin
(B) G-CSF
(C) Interleukin-11
(D) Stem cell factor
(E) Vitamin B12
10. بعد عشرين شهراً من انتهاء المعالجة الكيميائية، حدث نكس في سرطان الثدي. السرطان لم يعد يستجيب على المعالجة الكيميائية القياسية، اتخذ القرار بإعطاء جرعة عالية كيميائية تتبع بزرع خلية جذعية ذاتي. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يستعمل لتحريك الخلايا الجذعية المحيطة الدموية التي تحتاجها هذه المريضة لزرع الخلية الجذعية الذاتية؟
(A) Erythropoietin
(B) G-CSF
(C) Interleukin-11
(D) العامل الداخلي
(E) Thrombopoietin

الأجوبة

1. إن عزو حمض الفوليك أو الفيتامين B12 من الأسباب الأكثر شوعاً لنقص الدم منظم الأرومات. إذا كان لدى مستوى الفيتامين B12 المنسلي ينهي عند هذه المرحلة فإن عزو حمض الفوليك هو الأكثر احتمالاً أن يكون السبب في فقر الدم. (الجواب (C)).
2. يترافق عزو حمض الفوليك خلال الحمل المبكر مع ازدياد تشوه الأنبوب العصبي. في الـ USA، يتم إعطاء الفيتامين B12 مع حمض الفوليك لإلتزام حدوث تشوهات الأنبوب العصبي. (الجواب (A)).
3. يترافق فقر الدم خلال الحمل حيث يكون فقر الدم منصف الكريات يعزى التحديد. في هذه الحالة، يستطب فقط إعطاء مستحضر الحديد شويماً. (الجواب (C)).
4. يسبب غالباً الانسداد الحاد بالحديد أدوية معدنية معدية نتيجة للتأثيرات السخيرية المباشرة، الصدمة نتيجة

5. فقد السمات من السبيل الهضمي، وحماض استقلابي نتيجة سوء الوظيفة الخفية، الجواب (D).
6. إن الحديد للفتن في الخلايا المخاطية المعوية والجملة الشبكة البطانية يكون مرتبطاً مع الفيرونين، الجواب (A).
7. تشح الكلية الأريثروپويتين، يحتاج المريض الحصاب بضمور الكلية الزمن غالباً الأريثروپويتين خارجي المنشأ لتقادي فقر الدم الزمن، الجواب (A).
8. يمتلك GM-CSF فعالية بيولوجية واسمة أكثر من G-CSF، فهو يهيك ماكر الخلايا الجذعية النقية وبالإضافة إلى تسم الخلايا التي سوف تصبح عدلات، الجواب (E).
9. إن تحول N^3 ميل تتراهيدروبوليت إلى الميثيل تتراهيدروبوليت يحتاج إلى الكوبالامين (فيتامين B₁₂)، في حال عوز فيتامين B₁₂ يتراكم N^3 ميل تتراهيدروبوليت، وعلى العكس من ذلك ينشعب ديهيدروبوليت، تتراهيدروبوليت و dTMP، الجواب (D).
10. يهيك الانتروكون-11 إنتاج الصفائح الدموية وينقص عدد الصفائح الدموية المطلوب نطقها لدى المريضه الخاضعين لمعالجة مشيمة لنقص العظام من أجل السرطان، الجواب (C).
11. يعتمد نجاح الزرع الخلايا الجذعية الدموية المحيطية على إعطاء عدد كافٍ من الخلايا الجذعية المولدة للدم، إعطاء الـ G-CSF للتعويض (في حال الزرع الذاتي، المريض أيضاً سوف يكون الأخذ للزرعة) يزيد بشكل كبير من عدد الخلايا الجذعية المولدة للدم المجموعة من دم المعطي والمترفرة لإجراء الزرع، الجواب (B).

جواب المهاره الحفظية: طريق إدخال الدواء
(انظر الفصل 1)

1. إن جميع عوامل النمو المولدة للدم هي بروتينات ذات وزن جزيئي أكبر من 15,000، بشكل يشبه الأدوية البروتينية، فإنه لا يمكن إدخال عوامل النمو من طريق الفم لأن جاذبيتها السيوية ضئيلة، حيث تتفرب الروابط الببتيدية بالحمض المعوي والألزيمات الهاضمة.
2. تفضل الحقن من طريق الوريد، ضمن العضل وتحت الجلد، يقدم طريق الوريد بدء تأثير سريع للدواء وقصيرة مدة التأثير، وذلك لأن طريق الوريد يعطي مستويات دموية عالية، يعتبر هذا الطريق أكثر خطورة في الوصول إلى سمية فورية معتمدة على التركيز، الحقن ضمن العضل يمتلك بدء تأثير أسرع من طريق تحت الجلد، ويمكن إعطاء كميات أكبر من السمات المحقونة، بسبب أن الحواجز الحاجية يمكن أن تزول أو يحدث ثقب بالإبرة أو أنبوب الحقن المستعمل لحقن الدواء، فإن هذه الطرق الثلاثة تحمل خطورة الإثتان أكثر من طريق الإدخال الفموي.

34 الأدوية المستعملة في اضطراب تخثر الدم

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين ثلاثة مجموعات رئيسة من الأدوية المضادة للتخثر ومقارنة استعمالاتها في الخثار الوريدي والشرائبي.
- تسمية أربعة أنواع من مضادات التخثر ووصف آليات تأثيرها.
- شرح لماذا بدء تأثير الوريدي نسبياً بطيئاً.
- مقارنة مضادات التخثر الفموي الهميبارين والقياس والهميبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض من حيث الحرائك الدوائية والسمية وآليات التأثير والسمية.
- إعطاء عدة أمثلة عن التداخلات الدوائية للوريدين على مستويات الحرائك الدوائية والسمية والفائزات الدوائية.
- دون ثلاث من الأدوية المختلفة المستعملة في اضطرابات زيادة التزف.

تتمثل التعاريف التالية

المجموع 34-1، تعاريف.

| التعريف | المصطلح |
|---|--|
| بروتين مضاد للتخثر داخلي المنشأ يعمل بشكل غير عكوس الثرومبين والعامل الماشر | مضاد الثرومبين III Antithrombin III |
| جينة وكائنات وأزيمات الـ <i>serine proteases</i> في البلازما والتي تسبب تشكل سريع جداً لمواد التخثر التي من فقدان الدم عند جرح التية وعائية | سلسلة التخثر Clotting Cascade |
| عوامل تسببية ذات أهمية في إطلاق عملية التخثر | السيل الخارجي Extrinsic |
| مركب بروتيني كبير يوضع على سطح الصفائح الدموية. عندما يتفاعل بارتباطه بالفيبرين أو بروتين أخرى عديدة يعمل على تراكم الصفائح | IB-IIIa Fibrinogen |
| عوامل في البلازما تتدخل من أجل لتخثر الدم من: II, X, IX, VII | السيل الداخلي Intrinsic |
| هيبارينات ذات وزن جزيئي منخفض وهي مستحضرات لأجزاء الهميبارين وزنها الجزيئي المنخفض LMWHs 200-5000 الهميبارين وزنه يتراوح بين 5000-30,000 | الهميبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWHs |
| فحص مخبري يستعمل لمراقبة التأثير المضاد للتخثر للهميبارين النظامي. يعطى عندما يكون تأثير الدواء كافياً | زمن الثرومبوبلاستين APTT (PTT) |
| فحص مخبري يستعمل لمراقبة التأثير المضاد للتخثر للوريدين. يعطى عندما يكون تأثير الدواء كافياً | زمن البروثرومبين (PT) |

المفاهيم

تتبع الأدوية المستعملة في اضطرابات التزف والتخثر في مجموعتين رئيسيتين: (1) أدوية تستعمل عند المرض ذوي الخطورة من انسداد الأوعية لتخثر من التخثر أو عكس خطر مشكلة مسبقاً، و(2) الأدوية المستعملة لتزف من تخثر الدم عند مرضى عوز التخثر (الشكل 34-1). جميع هذه الأدوية تؤثر على نقطة ما في عملية التخثر أو شلال التخثر. (كما يظهر الشكل 34-1)، سلسلة خطوات لتفعيل أنزيمية التي تشتمل ضمن الدم نفسه (الجهاز الداخلي) أو في الأنسجة (الجهاز الخارجي).

تستعمل الأدوية المضادة للتخثر في معالجة احتشاء العضلة القلبية والتلويحات الإكليلية الأخرى، الرجفان الأذيني والسكتة الدماغية بنقص التروية، وخثار الوريدي العميق (DVT). إن الأدوية المضادة للتخثر والعناية لتخثره هي علاج فعال، لكل من الخثار الوريدي والشرائبي. الأدوية المضادة للتخثر تستعمل بشكل رئيس لمعالجة الأمراض الشريانية.

الحمول 34-2: خصائص الهيبارين والبروتينات.

| الخصائص | الهيبارينات | البروتين |
|--------------------|---|--|
| الثبات | مستقرات كيميائية | جزئية مستقرة بالدم صفيرة |
| طريق الإرخال | حقنًا خلاليًا | فمويًا |
| مكان التأثير | الدم | الكبد |
| مدة التأثير | سريع (ثواني) | بطيء مرتبط بأنسجاف أعضاء العوارض المعاصرة. |
| آلية التأثير | تثبيط مضاد الترومبين III | يضعف تركيب العوامل X, IX, VII, II |
| المراقبة | PTT من أجل الهيبارين القياسية لكن ليس من أجل LMWH | PT |
| الترويق | أدوية الترومبين (الهيبارين) التثاقص ولكن ليس LMWH | الهيبارين B والبروتينات. |
| الاستعمال | نمط: للحالات العادية لدى إدماء | نمط: للحالات الشديدة لمدة أسابيع إلى أشهر |
| استعمال خلال الحمل | نعم | لا |

- كل مجموعة تحتوي على جرعات ذات حجومات مختلفة مع معدل جزئي يتراوح 15000-20.000. الهيبارين شديد الحساسية ويمكن تعديله بالعزائلات القلبية (مثل البروتينات) (proamine). يجب إعطاء الهيبارين حقنًا خلاليًا (ويجوز أحيانًا تحت الجلد). يتأذى إعطائه المعنى بسبب خطورة تشكل ورم دموي.
- لقد طورت هيمارين ذات وزن جزئي منخفض (LMW)، مثل (enoxaparin) وزنها الجزيئي ما بين 2000-6000، وهي ذات جاهزية حيوية أكبر ومدة تأثير أطول من الهيبارين النظامي، لذلك يمكن إعطاء جرعات أقل تواترًا مثل مرة أو مرتين في اليوم وهي تغطي تحت الجلد. Doseparoid هو عبارة عن هيمارين هeparan يصنف كيميائيًا عن الهيبارين (لا يوجد تحسس متبادل) ويمكن إعطائه وديًا وتحت الجلد.
2. الأفيون والتأثيرات: يرتبط الهيبارين النظامي بمضاد الترومبين الداخلي ويثبط (AT III). يرتبط المركب هيمارين AT III مع الترومبين غير الفعال (العامل الثاني الفعال) ومع عوامل أخرى متعددة، خاصة العامل العاشر (X). بوجود الهيبارين، يثبط مضاد الترومبين III عوامل التخثر بنسبة 100 مرة أسرع من غياب الهيبارين. إن الجرعات المنخفضة من الهيبارين تقلل الخلايا البنية للأوعية الدموية وتقلل من فعالية عناصر التخثر لهذه الخلايا، ولأنه تثبط يؤثر على مركبات الدم الجاهزة فإن الهيبارين أيضاً فعالاً في الزواج. غالباً بشكل مباشر. يراعى تأثير الهيبارين بقراس زمن الترومبين البلاستين الجزئي فحسب مضري (PTT, ePTT).
- الهيبارينات ذات الوزن الجزئي المنخفض تشبه الهيبارين القياسي، ترتبط بمضاد الترومبين III وهذا المركب يمتلك التأثير المبطئ نفسه على العامل العاشر (X). مع حال مركب هيمارين نظامي، مضاد ترومبين III، ولكن السلسلة القصيرة لمركب هيمارين، مضاد ترومبين III تمتلك تأثيرات أقل على الترومبين. إن اختياري ePTT ليس مؤلفاً لقياس التأثير المضاد للتخثر LMWH، وهذه مشكلة فعلية خاصة عند مرضى قصور الكلية حيث تنقسم تصفية الدواء. الازaparin هو مثبط ترومبين قوي التأثير وأصطفائي، حيث يثبط الترومبين في الخثرة. قيد التشكل. هذا الدواء خال من التأثيرات على الصفائح الدموية. الخثرة قيد التشكل. هذا الدواء خال نسبياً من التأثيرات على الصفائح الدموية.
3. الاستعمال السريري: بسبب تأثيره السريع، يستعمل الهيبارين عندما يراعى فهد مضاد للتخثر مباشر مبكر (مثل عند بدء المعالجة). الاستعمالات الشائعة تشمل الخثار الوريدي العميق (DVT)، الصمة الرئوية، واحتشاء العضلة القلبية الحاد. يستعمل الهيبارين في حالات الخثرة لإزالة التوعية الدموية (revascularization) ومشاركة مع مثبطات غليكوبروتين IIIa/IIb خلال تصوير الأوعية الإكليلية التظليل ووضع الشبكات الإكليلية. وبسبب كون الدواء لا يغير الشفافية، فهو الدواء المفضل كمضاد للتخثر الذي يجب استعماله عند الحاجة. يمتلك LMWH تطبيقات سريرية متشابهة.
- يستعمل Lepirudin في معالجة المرضى المضادين بالخثار وتقم الصفائح كتنجبة تفاعل بتوسط الأنداد تجاه الهيبارين (انظر أدناه). يستعمل مضاد الترومبين في معالجة المرض الذين بحاجة لخثار تعثر ولكن لديهم مقاومة تجاه الهيبارين بسبب عوز وراثي في مضاد الترومبين III وكذلك في بعض حالات عوز مضاد الترومبين المكتسب (مثل التخثر داخل الأوعية المنتشر: DIC).
4. الضميمة: التآهب، النزف هو التأثير غير المرغوب الأكثر شيوعاً لكل من الهيبارين النظامي LMWH وديا وبسبب للسكنة الترومبية، قد يحدث تأثيرات تشبهية مع الأدوية المضادة للتخثر الأخرى. يحدث الهيبارين النظامي نقص صفائح عارض معتدل الشدة في العديد من المرضى. وقد يصاحب نسبة مئوية قليلة من المرضى بنقص صفائح شديد وخثار دموي وذلك ينتج عن تشكل أنداد ترتبط مع مركب الهيبارين

والعامل النسيجي الرابع. إن التغيرات ذات اللون الحزبي التخفّض واد damperoid أقل احتمالاً أن تحدث تخثر صفائح، توفّر مناعي، قد يترافق الاستعمال الزمن للهيبارين النظامي بتخلخل عظام.

C. مضادات التخثر الكومارينية:

1. السمة الكيميائية والحوادث الفارماكولوجية، إن مضادات التخثر الكومارينية (مثالها Warfarin) هي جزيئات صغيرة منحلة بالدم تمتاز بشكل ثابت بعد إعطائها من طريق الفم، تمرر الحاجز المشيمي بليات وهي خطيرة للتأثير على، الأجنة، يرتبط Warfarin بشدة ببروتينات البلازمية (99%)، وإطراحه يعتمد على الاستقلاب الكبدي بالنيتوكروم P450.
2. آلية التأثير والتأثيرات: تتداخل الكومارينات مع التغيرات الطبيعية لعوامل التخثر التي تتم في الكبد، حيث تشتمل هذه العملية على الفيتامين K، تشمل العوامل المعتمدة على الفيتامين K: الثرومبين، IX، X، VII، II. وبسبب كون هذه العوامل ذات أنصاف أعمار ما بين 6-8 ساعة في البلازما، لذلك يشاهد التأثير المضاد للتخثر فقط بعد مضي الوقت الكافي لهذا العوامل الطبيعية حتى يتم إطرارها، يمكن معاكسة تأثير Warfarin بإعطاء الفيتامين K، ولكن الشفاء يحتاج تركيب حديد لعوامل التخثر الطبيعية وهي كذلك بطيئة (4-6 ساعة). يمكن أن تتم المعاكسة بشكل أسرع بنقل البلازما المتازجة أو الممتدة التي تحتوي عوامل التخثر الطبيعية، يراقب تأثير Warfarin بقياس زمن الموثرومين (PT).
3. الاستعمال السريري: يستعمل Warfarin كمضاد وتخثر مزمن في كل الحالات السريرية الموصوفة أعلاه لاستعمال الهيبارين ما عدا التسمم الحوامل.
4. السمية: التّرف هو التأثير غير المرغوب الأكثر أهمية لـ Warfarin، قد يحدث خلال المعالجة المكثفة الزمنية من فرط التخثر يليها تخثر وعائي جلدي، وذلك ناجم عن غزو البروتين C (مضاد تخثر يعتمد على الفيتامين K داخلي الشفاء، ذو نصف عمر قصير نسبياً)، قد يسبب Warfarin تشوهات عظمية وتؤثر خلال التطور الجنيني لذلك فهو مضاد استقلاب عند الحوامل.
5. مسمم كبد Warfarin ذو مسمم علاجي ضيق، فإن التداخلات الدوائية تمتاز من الاهتمام الرئيسية لهذا الدواء، تزيد الأدوية الممرضة للسيستوكروم P450 (مثل الباربيتورات، كاربامازين، فينيتوين) من سمية Warfarin، يتحقق من تأثيره المضاد للتخثر للجرعة المعطاة، تتحقق مستويات السيستوكروم P450 (مثل الأميداريون، سيمتين، ديسيتيرام، من سمية Warfarin وتزيد من تأثيره المضاد للتخثر للجرعة المعطاة.

مهارة حتمية: معالجة الرجفان الأذيني (انظر الفصل 13 و 14)

يأخذ المريض المصاب بالرجفان الأذيني المزمن هو اضطراب نظم قلبي فوق بطيني شائع، بشكل رئيسي Warfarin للوقاية من تخثر الدم في الأذينة ذات التقلص الضعيف ولتقلص خطيرة الالتصام الخري، على مستوى الدماغ أو الأنسجة الأخرى، يعالج مثل هؤلاء المرضى أيضاً بأدوية مضادة لاضطراب النظم القلبي، إن الأهداف الرئيسية للمعالجة المضادة لاضطراب النظم القلبي هو إعطاء النظم الأذيني وأكثر أهمية السيطرة على النظم البطيني.

1. ما هي الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي الأكثر ملاءمة في معالجة الرجفان الأذيني المزمن؟
 2. هل يوجد أي من الأدوية ذات دائل دولتي هام مع Warfarin؟
- حساب المهارة الحتمية يظهر في آخر هذا الفصل

الأدوية المضادة للصفيحات

تدعى ترواص الصفائح الدموية دوراً هاماً في عملية التخثر، وهو ذو أهمية خاصة في التثرات التشكلية في "الدوران الشرياني"، يعتقد أن الصفائح ذات أهمية خاصة في التمدد الشعري الصفي والأكثلي، ينسب ترواص الصفائح ذات دائل وميوكان، الأدينوسين ثنائي الفوسفات (ADP)، والثلمرين، السيروتونين ومواد أخرى، يثبط البروستاغلاندين وازيداد cAMP داخل الخلية من ترواص الصفائح،

A. التصنيف والأدوية الرئيسية: تشمل الأدوية المضادة للصفائح الدموية *aspirin* ومضادات الالتصاق غير الستيرويدية الأخرى (NSAIDs) *dipyridamol* ومثبطات *ADP* (*clopidogrel* و *ticlopidine*) ومثبطات مستقبل الغليكوريتين *IIb/IIIa* (*epifibatide* و *abciximab*). تزيد هذه الأدوية زمن النزف وهو اختبار يستعمل لمراقبة تأثيراتها.

B. آلية التأثير: يثبط الأسبرين ومضادات الالتصاق غير الستيرويدية الآخر تركيب الترومبوكسان وذلك بحصر أنزيم السيكلوكسيجيناز. إن *thromboxane A₂* هو منه قوي لتراص الصفائح، إن الأسبرين ذو تأثير خاص بسبب كونه يثبط الأنزيم بشكل غير عكوس. بالتالي تصبح الصفائح غير قادرة على تركيب بروتين جديد، لذلك يستمر التأثير المثبط للأسبرين حتى تشكل صفائح جديدة (عدة أيام). تسبب مضادات الالتصاق الأخرى تأثير مضاد للصفائح أقل ديمومة (ساعات).

تشمل آلية تأثير *Clopidogrel* و *Ticlopidine* تثبيط غير عكوس لمستقبل *ADP* وبالتالي تثبيط تراس الصفائح بتوسط *ADP*. إن *abciximab* هو ضد وحيد المستعمرة يثبط بشكل عكوس ارتباط الفيبيرين والترومب الأخرى مع المستقبل الصفحي *GP IIb/IIIa*، وهذا المستقبل عبارة عن بروتين موجود على سطح الخلية يتوسط ارتباط الصفائح العازمين. تحصر *epifibatide* و *ticlofiban* أيضاً بشكل عكوس مستقبل *GP IIb/IIIa*. آلية تأثير *dipyridamole* ليس مفهوم بشكل جيد، ولكن قد يزيد الدواء من *cAMP* في الصفائح عن طريق تثبيط الفوسفوديستراز.

C. الاستعمال السريري: يستعمل الأسبرين للوقاية عند الأشخاص المصابين بالاحتشاءات الذين لديهم واحد أو أكثر من الاحتشاءات وربما ينقص أيضاً من تواتر الاحتشاءات الأولى. يستعمل الدواء بشكل واسع للوقاية من حوادث نقص التروية الدماغية العارضة (TIA)، السكتة الدماغية بنقص التروية، الحوادث الخثرية الأخرى.

Clopidogrel و *Ticlopidine* ذو فعالية في الوقاية من حوادث نقص التروية الدماغية والسكتات الدماغية بنقص التروية، خاصة عند المرضى الذي لا يستطيعون تحمل الأسبرين. تقي هذه الأدوية من الخثار العموي عند المرضى الذي أجري لهم حديثاً مجازات إكليلية. مثبطات *GP IIb/IIIa* تقي من عود التشيق بعد تصوير الأوعية الإكليلية وتستعمل في التلازمات الإكليلية الحادة (مثل خثار الصدر غير المستقر، احتشاء العضلة القلبية بدون موجة Q).

D. السمية: الأسبرين والأدوية الأخرى من NSAIDs تسبب تأثيرات هضمية وعصبية مركزية (انظر الفصل 35). تعزز جميع مضادات الصفائح من تأثيرات العوامل المضادة للتخثر الأخرى. بسبب *Ticlopidine* النزف بنسبة 3% عند المرضى ونقص عدلات شديد بحوالي 1% إن *Clopidogrel* قد يكون أقل سمية ديمومة. تشمل التأثيرات السمية الرئيسية لـ *GP IIb/IIIa* النزف واستعمالها الزمن يؤهب لنقص الصفائح.

العوامل الحالة للخثرة

A. التصنيف والأدوية الرئيسية: (جدول 34-3) من الأدوية المتوفرة الحالية للخثرة *alteplase* و *reteplase* (الشكل من البلاسمينوجين للعلل النسيجي: *t-PA*، *anistreplase*، *urokinase*، *streptokinase* جميعها تسمى وريدياً).

B. آلية التأثير: إن البلاسمين هو الأنزيم الحال للفيبرين داخل النشأ طبيعي، منحل يعمل على شطر الفيبرين إلى أجزاء. يعزز البلاسمين تحطيم وحل الخثرات (شكل 34-3). تحفز الأنزيمات الحالية للخثرة تقمّل الطبيعة غير المثالة البلاسمينوجين إلى بلاسمين.

1. البلاسمينوجين النضال النسيجي (*t-PA*): هو بروتين بشري كبير يحول مباشرة الفيبرينوجين المرتبط بالبلاسمينوجين إلى بلاسمين (الشكل 34-3). بشكل نظري، هذه الاصطناعية للبلاسمينوجين المرتبط مسبقاً مع الفيبرين (كخثرة) سوف ينتج عنها مصطناعية أكبر وخطورة نزفية عفوية أقل، يبدو بالواقع أن *t-PA* محدودة تماماً. *alteplase* هو مثقل بلاسمينوجين بشري طبيعي. *reteplase* هو شكل تحولي من *t-PA* البشري ذو تأثيرات متشابهات ولكن أمد أقل من بدء التأثير ومدته تأثيره أطول.

2. *Urokinase*: مستخلص من خلايا الكلية البشرية المزروعة، يشبه *t-PA*، يؤثر مباشرة فيتحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين.

3. *Streptokinase*: يحصل عليه من النزوع الجرثومية، فهو ليس أنزيم، بشكل مركب مع البلاسمينوجين. يحفز هذا المركب تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين.

4. *Anistreplase*: مركب مثقل للبلاسمينوجين، سترينوكيناز أيتروبيت (*APSAC*) هو قطعة دواء، تمام مجموعة الأيتروبيت في الحياة (يبطئه ويعمل عفوية). يتحرر السترينوكيناز -بلاسمينوجين المثقل ويحول

الأدوية المستعملة في الاضطرابات النزفية

قد ينجم تخرثر الدم عن عوز الفيتامين K أو خللاً وراثياً في تركيب عوامل التثثر (التناعوز مثلاً) أو من حالات مختلفة من الحث الدوائي، وتقتض صفيحات، لذلك تشمل المعالجة إعطاء الفيتامين K، عوامل التثثر الجاهزة، أو الأدوية المضادة للبراسمين. قد يعالج نقص الصفيحات الدموية بنقل الصفيحات.

A. الفيتامين K، إن عوز الفيتامين K وهو فيتامين منحل بالدهن حالة شائعة عند الولدان والكحول المصابين بشذوذات امتصاص الدم. يعالج هذا العوز بإعطاء الفيتامين K فمويّاً أو من طريق الوريد، باستعمال 1) phytonadione (K₁) أو 2) menadiolone (K₂). في الـ USA، يعطى جميع الرولان حقنة phytonadione. تستعمل الجرعات الكبيرة من الفيتامين K لمعكسة التأثير المضاد للتثثر الناتجة عن زيادة الـ Warfarin.

B. عوامل التثثر، العوامل الأكثر أهمية المستعملة لمعالجة التناعوز هي البلازما الطازجة وعوامل التثثر الدموية البشرية المنقاة، خاصة العامل VIII والعامل IX، التي إما أن تكون منقاة من المنتجات الدموية أو منتجة من ثأشب الـ DNA. هذه المنتجات غالبة الثمن وتحمل خطورة نقل الإبتان (نتيجة لتلوث الدم بالعوامل الممرضة) وتفاعلات مناعية.

C. العوامل المضادة للبراسمين، تقيد العوامل المضادة للبراسمين هي تدبير حوادث النزف الحاد في التناعوز واضطرابات النزف الأخرى. Aminoacpric acid و tranexamic acid هي عوامل فعالة فمويّاً حيث يذبل حل الفيبرين من خلال تثبيط تفعيل البلاسينوجين (الشكل 34-3).

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح المتغيرات الرئيسية بحيث يمكن تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض. العوامل الأخرى الهامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| اسم المجموعة | المادة الرئيس | المقاربات الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|--|--------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| مضادات التثثر التي تمنع عن طريق الخلخل الفموية | Heparin | Enoxaparin | Dinaparin, danaparoid, AT III |
| الأدوية المضادة للصفيحات | Warfarin | | |
| مشعات البليكوكلستينيناز | Aspirin | | |
| معاكسات مستحضرات ADP | Clopidogrel | Ticlopidine | |
| مشعات فليكوبروتين GP IIb/IIIa | Abciximab | | Eptifibatide, tirofiban |
| مواد أخرى | Dipyridamole | | |
| الأدوية الحالة للحثرة | Streptokinase, alteplase | Reteplase | Anistreplase, streptase |
| عوامل التثثر | العامل VIII | العامل IX | |
| فيتامين K | Phytonadione (K ₁) | | Menadiolone (K ₂) |
| الأدوية المضادة للبراسمين | Aminocaproic acid | | Tranexamic acid |

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متعمات للمباراة. اختر واحد فقط من الإجابات أو المتعمات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

الأدوية المستعملة في اضطرابات تنخثر الدم/311

العمارات 3-1: مبررة أعمال عمرها 58 عاماً، أحضرت لتسم الإسهال بعد ساعتين من إصابتها بالحمى وصدري شديد خلال ليلة التنس المرهقة، لديها قصة عدم انقباض جيد لارتفاع الضغط الشرياني الخفيف وارتفاع كوليسترول الدم وهي غير مدخنة. أظهر تخطيط القلب الكهربائي وجود احتشاء عضلة قلبية؛ اتخذ القرار بمحاولة فتح شريانها المسدود.

1. يتم تحويل البلاسيمونوجين إلى بلاسمين باستعمال:

- (A) Anisoyaprine acid
- (B) Heparin
- (C) Lepanatin
- (D) Renepase
- (E) Warfarin

2. إذا استعمل دواء حال للثبيريون في معالجة هذه المرأة المصابة باحتشاء قلبي حاد، فإن التأثير غير المرغوب الأكثر احتمالاً أن يحدث هو:

- (A) قصور كلية حاد
- (B) تطور أضرار مضادة للصفائح
- (C) التهاب دماغي ثاني لسوء وظيفة الكبد
- (D) سكتة دماغية نزفية
- (E) نقص العدلات

3. إذا خضعت هذه المريضة لإجراء إكليلي عبر الجلد ووضع شبكة في الأوعية الدموية الإكليلية، قد تعطل eptifibatide، الآلية التي يؤثر بها الـ eptifibatide كمضاد للتخثر هي:

- (A) يفعل مضاد الترومبين III
- (B) حصر التبدلات التي تحدث في عوامل التخثر
- (C) يثبط إنتاج الترومبوسينات
- (D) يثبط مستقبلات الـ ADP الصفيحات بشكل غير عكوس
- (E) يثبط مستقبلات الـ IIa/IIb الفليكوبروتينية بشكل عكوس

4. لقد تم ملاحظة التبدلات التالية في التركيب البلاسمي لـ Warfarin عند المريض عندما تناول دوائين آخرين، دواء B و C بشكل يومي بجرعة ثابتة كما تظهر الأوقات العلاجية. أي من المبررات التالية أكثر دقة في وصف ما هو مبين في الشكل أعلاه؟

- (A) يزيد الدواء B Warfarin من بروتينات البلاسما، يزيح الدواء C الوراثة من أماكن ارتباطه النسيجية
- (B) يثبط الدواء B الاستقلاب الكبدى لـ Warfarin، يزيح الدواء C الدواء B من أماكن الارتباط النسيجي
- (C) يثبط الدواء B الاستقلاب الكبدى لـ Warfarin من بروتينات البلاسما
- (D) يزيد الدواء B النسيجية الكبدية لـ Warfarin، يثبط الدواء C الاستقلاب الكبدى للدواء B



العمارات 5-7: رجل عمره 65 عاماً، أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد 30 دقيقة من بدء ضعف في جانبيه الأيمن مع حسنة (ضعفية الكلام). - الدراسات الشعاعية استتقت وجود نزيف دماغي كسبب لحالة الأعراض الحادة للسكتة الدماغية المصاب بها.

5. إن البدء المباشر لأي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً لأن تحسن النتائج السريري عند هذا المرض؟
 (A) Abciximab
 (B) Alteplase
 (C) العامل VIII
 (D) Streptokinase
 (E) Vitamin K
6. بعد مضي يومين، وإثت الأعراض لدى المريض بشكل تام. للوقاية من تكرار المرض، فإن المريض أن يعالج المريض وإدعة غير محدودة ؟
 (A) Aminocaproic acid
 (B) Aspirin
 (C) Enoxaparin
 (D) Urokinase
 (E) Warfarin
7. إذا لم يتحمل المريض الفواء الذي حدد في السؤال رقم 6، فقد يعالج بإد Colpidogrel. نسبة إلى الـ Ticlidine فإن Clopidogrel:
 (A) يمتلك مدة تأثير أقصر
 (B) أقل احتمالاً أن يسبب نقص عدلات
 (C) أكثر احتمالاً أن يعرض تشكل أصداد مضادة للصفيحات
 (D) أكثر احتمالاً أن يلجأ لتزف خطير
 (E) سوف يمتلك تأثير مضاد للصفيحات أكبر
- العيارات 8-10: حضرت امرأة عمرها 67 عاماً بآلم في عضلات فخذيها الأيسر. تشير الأمواج فوق الصوتية المشاعفة وجود خثار وريدني عميق (DVT) في الطرف اليمين.
 8. اتخذ القرار بمعالجتها بإد enoxaparin مقارنة مع الهيبارين النظامي، فإن الـ enoxaparin:
 (A) يمكن استعماله دون مراقبة aPTT عند المريضة
 (B) يمتلك مدة تأثير أقصر
 (C) أقل احتمالاً أن يسبب تأثيراً مشوه
 (D) أكثر احتمالاً أن يعطى وريدياً
 (E) أكثر احتمالاً أن يسبب خثار دموي ونقص صفيحات
9. إذا كان لدى المريضة مقاومة صريحة ضد الهيبارين، فإنها يمكن أن تدافع ب:
 (A) Abciximab
 (B) Antithrombin III
 (C) Plasminogen
 (D) Urokinase
 (E) Vitamin K₂
10. خلال الأسبوع التالي، كان تعالج المريضة بإد Warfarin وأوقف العلاج بالهيبارين. وبعد شهرين عادت بتزف أنفي غير. أظهرت التحاليل المخبرية بأن INR (النسبة القياسية العالمية، يستعمل هذا النظام الآن لتقييم نتائج اختبار زمن البروترومين) كان 7.0 (يجب أن يكون INR عند مريض يعالج بإد Warfarin ما بين 2.5-3.5). والوقاية من حدوث نزف شديد، يجب عدم متابعة إعطاء الـ Warfarin لهذه المريضة ومعالجتها مباشرة ب:
 (A) Alteplase
 (B) Aminocaproic acid
 (C) Factor III
 (D) Protamine
 (E) Vitamin K₂

الأجوبة

1. إن الهيبارين والورفارين من مضادات التثثر التي تؤثر إلى تعميل وتشكل البروتينات من خلال التثثر. الـ Lepirudin هو مثبط للثرومين والـ Aminocaproic acid هو مثبط وليس مغفل لانتقال الفيبريتي. ويشهد تحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين، الـ Reteplase هو الدواء الوحيد المدون الحال للثثرة. الجواب (D).
2. من التأثيرات غير المرغوبة الخطيرة الشائعة لاحتالات الفيبرين هو النزف، خاصة على مستوى الدوران الدمائي. لا تمتلك حالات الفيبرين عادة التأثيرات خطيرة على الكلية والكبد والدم. بشكل غير مشابه للهيبارين، فإنها لا تعرض تشكل أصداد ضد الصفائح. ولكن الستربتوكيناز والـ anistreplase يحتويان على

- بروتينات جرثومية والتي قد تحرض على تشكل أضداد أو حتى تشاعلات تحسسية شديدة. الجواب (D).
3. الـ *Epifibaide* هو مثبط عكس لمستقبل البليكوبروتين IIIa/IIb، المرتبط على سطح الصفائح الدموية الذي يعمل منظم لتراكم الصفائح. تساعد مضادات مستقبلات GPIIb/IIIa في الوقاية من الانسداد المحرض بالصفائح في المجازات الإكليلية. الجواب (E).
4. الأدوية التي تزيد استقلاب (تصفية) مضاد التخثر سوف تنقص من التركيز المتوازن (SS) (لكل من القسم الحن والمرنط)، بينما الدواء الذي يزيح مضاد التخثر سوف يزيد من المستوى البلاسمي للقسم الحن فقط حتى يتم طرح الدواء. حيث ينقص حينها التركيز البلاسمي المتوازن. الجواب (C).
5. لقد بينت التجارب السريرية المضبوطة بأن الـ *aspirin* يحسن النتائج السريرية عند مرضى السكتة الدماغية بنقص التروية إذا أعطي خلال الساعات الثلاثة بعد بدء الأعراض. تجارب مزمنة متشابهة حول السيروتونين أدت إلى تسمية عالية لغير مضبوطة من النزوف، تشبه مثبطات مستقبل GPIIb/IIIa الـ *abciximab* حيث لم تظهر في السكتة الدماغية بنقص التروية. الفيتامين K والعامل الثامن ينقص التروية. الجواب (B).
6. يمتلك الأسبرين (المثبط غير عكس للسيكلوكسيجيناز الصفائح الدموية) تأثير وقائي حيث يمنع تكثر هجمات نقص التروية الدماغية المفردة والسكتة الدماغية بنقص التروية. الجواب (B).
7. يمتلك كل من الـ *Clopidogrel* و *Ticlopidine* آلية تأثير وفضائية علاجية متشابهة. ووجه الاختلاف بينهما هو أن الـ *Clopidogrel* أقل أحداثاً لتنقص العدلات ولذلك لا يتطلب مراقبة وروتينية لتعداد الدم الكامل. الجواب (B).
8. الـ *Enoxaparin* هو هيبارين ذو وزن جزيئي منخفض (LMWH). تمتلك الـ LMWHs نصف عمر أطول من الهيبارين القياسي وأكثر تلامساً بين الجرعة والتأثير العلاجي. يعطي الـ *Enoxaparin* تحت الجلد وليس وريدياً. وهو أقل (ليس أكثر) أحداثاً للتخثر الدموي ونقص الصفائح. لا يمتلك الهيبارين القياسي والمنخفض الجزيئي أي تأثير مشوه. إن معطية الـ *aPTT* غير مفيد في مراقبة تأثيرات LMWHs. الجواب (A).
9. إن التأثير المضاد للهيبارين يتم من خلال تسريع تأثير مضاد الترومين III داخل المشأ. بروتيناز يعقل عوامل التخثر. إن الفرض المضاد للهيبارين مهم ورائية في مضاد الترومين III المتساويين للهيبارين مؤهين للتخثر. إن مضاد الترومين III المتوزل في بلاسما بشرية مهيا للاستعمال عند مثل هؤلاء المرضى. الجواب (B).
10. يشير ارتفاع INR إلى ازدياد في التأثير المضاد للتخثر، والخطورة الشديدة للنزف. يجب أيضاً تناول *Warfarin* وإعطاء الفيتامين K لتسريع تشكل العوامل المعتمدة على الفيتامين K. الجواب (E).

جواب المذاكرة الحفقتية: معالجة لرجفان الأذيني
(انظر الفصل 13 و 14)

1. الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينرجية (المجموعة II مثل البروبانولول وأستيتولول) والأدوية الحاصرة لأقنية الكالسيوم (المجموعة IV مثل الفلوراباميل) تنقذ في معالجة الرجفان الأذيني كونهما يبطئ النقل الأذيني البطيني ولذلك تساعد في السيطرة على النظم البطيني. قد تنقذ أدوية المجموعة I و II في المحافظة على النظم الجيبى (مثل الأميودارون). ومن خلال تأثير المقلد للميخ قد يزيد الديجوكسين من فترة العصيان الفعال في العقدة الأذينية البطينية وينقص سرعة النقل الأذيني البطيني.
2. في حالة إعطاء الوريثارين، يجب أن يتوجه الاعتماد نحو الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوديناميكية والتداخلات الدوائية. إن مضادات اضطراب النظم القلبي المذكورة أصلاً ليس من المحتمل أن تتداخل مع الوريثارين على مستوى التأثيرات الفارماكوديناميكية. ولكن الأميودارون مثبط السيروترونوم P450 وبالتالي فهو يزيد تأثيرات الوريثارين المضادة للخلطة، المرضى الذي يتناولون كلا الدواءين معاً عادة ما يحتاجون لتخفيض جرعة الوريثارين.

الأدوية المستعملة في معالجة فرط شحوم الدم

الأهداف

- يجب أن تكون قادراً على:
- وصف دور الليپوبروتينات في شكل اللويحات العصيدية الشريانية.
 - وصف تدابير الحماية في فرط الليپوروتينات.
 - تدوين أربع مجموعات من الأدوية المستعملة في فرط شحوم الدم بوصف آلية تأثيرها، وتأثيراتها على تراكيز الشحوم المصلية وتأثيراتها الجانبية.
 - بناءً على المستويات القاعدية لشحوم الفصل، اذكر النظام العلاجي الدوائي المستخدم.

تعلم التعاريف التالية

| التعاريف 1-35: | التعاريف | المصطلح |
|---|---|------------------------------------|
| بروتينات متوضعة على سطح البروتينات الشحمية، تعب دوراً حاسماً في تنظيم استقلاب البروتينات الشحمية وعود التقاطها من قبل الخلايا | الشحوب | Apolipoproteins |
| بروتينات شحمية كبيرة تعمل "شحوم" ثلاثية والكوليسترول الامتربة من الأنوب العضس إلى الأنسجة الأخرى | بروتينات شحمية كبيرة تعمل "شحوم" ثلاثية والكوليسترول الامتربة من الأنوب العضس إلى الأنسجة الأخرى | الكليومكرون Chylomicrons |
| حمض شحمية حرة منتجة من إماهة الشحوم الثلاثية | حمض شحمية حرة منتجة من إماهة الشحوم الثلاثية | FFA |
| بروتينات شحمية عالية الكثافة، تنقل الكوليسترول من المحيط إلى الكبد | بروتينات شحمية عالية الكثافة، تنقل الكوليسترول من المحيط إلى الكبد | HDL |
| 3- هيدروكسي- 3- بيتا غلوتاريل، كواثرزيم A ويمتلك، هو أنزيم يحفز بنسبة محدودة التركيب الحيوي للكوليسترول | 3- هيدروكسي- 3- بيتا غلوتاريل، كواثرزيم A ويمتلك، هو أنزيم يحفز بنسبة محدودة التركيب الحيوي للكوليسترول | HMG-CoA reductase |
| بروتينات شحمية منخفضة الكثافة، الشكل الرئيس من الشحوم التي يعاد التقاطها في الكبد، وتطلب وجود مستقبلات وطليقة لـ LDL من أجل الالتصاق الخلوي إلى الخلايا الكبدية | بروتينات شحمية منخفضة الكثافة، الشكل الرئيس من الشحوم التي يعاد التقاطها في الكبد، وتطلب وجود مستقبلات وطليقة لـ LDL من أجل الالتصاق الخلوي إلى الخلايا الكبدية | LDL |
| مركبات كبيرة الجزيئة مسؤولة عن ثقل الشحوم في الدم | مركبات كبيرة الجزيئة مسؤولة عن ثقل الشحوم في الدم | البروتينات الشحمية Lipoproteins |
| ليپوبروتين لبياز، أنزيم موجود في التمسج المحيطية يعمل على إماهة البروتينات الشحمية وينقص من الشحوم الثلاثية في مركبات البروتين الشحمي | ليپوبروتين لبياز، أنزيم موجود في التمسج المحيطية يعمل على إماهة البروتينات الشحمية وينقص من الشحوم الثلاثية في مركبات البروتين الشحمي | LPL |
| استقبال الفم الفعال للثقل لـ Peroxisome، أحد الأفراد القليلة المتناسخ النووي التي تساهم في تنظيم العمليات الاستقلابية | استقبال الفم الفعال للثقل لـ Peroxisome، أحد الأفراد القليلة المتناسخ النووي التي تساهم في تنظيم العمليات الاستقلابية | PPAR-α |
| استمر من ثلاثة محوس شحمية مع التمسج، الشكل الرئيس لخرن الجسم | استمر من ثلاثة محوس شحمية مع التمسج، الشكل الرئيس لخرن الجسم | الشحوم Triglyceride |
| بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً تفرز من الكبد، التناقل البدلي للكوليسترول والدهنم الأخرى من الكبد إلى المحيط | بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً تفرز من الكبد، التناقل البدلي للكوليسترول والدهنم الأخرى من الكبد إلى المحيط | الثنائية VLDL |

المفاهيم

فرط البروتينات الشحمية

- A. الحبيبات المرضية: إن تطور العصيدة الشريانية المبكر أو التسارع وتفاقم بقوة مع ارتفاع مستويات بروتينات شحمية خاصة، خاصة البروتينات الشحمية المتراكمة مع نقل الكوليسترول، إن ارتفاع البروتينات الشحمية المنخفضة الكثافة (LDL) والتوسط الكثافة (HDL) أو المنخفضة الكثافة جداً (VLDL) تشكل ما يسمى فرط البروتينات الشحمية. إن نقص مستوى البروتين الشحمي العالي الكثافة (HDL) يترافق أيضاً مع ازدياد خطر الإصابة بالعصيدة، في بعض الحالات، يترافق ارتفاع الشحوم الثلاثية بشكل مشابه مع العصيدة الشريانية. Chylomicronemia، وجود الفائق الكوليسترول في الدم خلال الضمائم، وهو صفة وراثية ضاغرة تترافق مع نسبة حدوث عالية للإصابة بالتهنكديس ويمكن تسببها بتعدييد الوارد الكلي من الدهن (جنوب 2-35).

الأدوية المستخلصة فحمة مغالية فوسف شحوم الدم/315

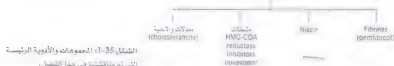
| جدول 35-2: فوسف بروتينات الدم الشحمية ومعالجاتها الدوائية. | | |
|--|-----------------------------------|--|
| الحالة | معالجة أحادية | مشتركة دوائية |
| فوسف الكوليسترول الدم البشري (عوز) عقلى لأزهم بـ LPA أو لتتبع الأترينبي | إعاج الحمية | Niacin + fibrate |
| فوسف شحوم الدم الثلاثية المائية الشحمية | Fibrate, Niacin | Niacin + fibrate |
| المتوسطة | Fibrate, Niacin | |
| فوسف شحوم الدم المختلط العائلي ازدياد VLDL | Fibrate, Niacin | |
| ازدياد LDL | Niacin، مشتقات الريبينكاز، resins | Niacin + resin or reductase inhibitor |
| ازدياد VLDL و LDL | Niacin، مشتقات الريبينكاز | Niacin + resin or reductase inhibitor |
| اضطراب البروتينات الشحمية بيتا العائلي | Fibrate, Niacin | Fibrate + Niacin or niacin + reductase inhibitor |
| فوسف كولسترول الدم العائلي متخالف الأمشاج | Resin، مشتقات الريبينكاز، Niacin | اشان أو KDS من الأدوية |
| مشتاق الأمشاج | Atorvastatin، niacin | Niacin + resin + reductase inhibitor |
| فوسف البروتينات الشحمية (LPA) | Niacin | |

يشمل تنظيم مستويات البروتينات الشحمية البلاسمية وجود توازن ما بين الوارد من الدم في الحمية، والوظيفة الكبدية والاستخدام في النسيج المحيطية. اختلالات التنظيم الأولية تحدث في أمراض عائلية مختلفة. تتوافق الاضطرابات الثانوية مع العديد من الحالات الندية والأمراض في الكبد والكلى. إن الاضطرابات الرئيسية المسؤولة عن استقلاب البروتينات الشحمية هي (1) كوليسترول acyl-CoA، ترانسفيراز (ACAT) التي تترسب بعض الكوليسترول في مركز الدقائق الكليوية، (2) الليستين كوليسترول أميل ترانسفيراز (LCAT)، الذي يترسب الكوليسترول ويساعد على نقله إلى LDL، (3) ليبوبروتين ليباز (LPL)، الذي يرميه الشحوم الثلاثية إلى حموض دهنية حرة (FFA) وفيتامين و (4) 3- هيدروكسي- 3- ميثل غلوتاريل- كواتريم A (HMG-CoA) رينكاز. الضروري تركيب الكوليسترول والسترويدات الأخرى في الكبد.

8. الاستراتيجيات العلاجية:

1. الحمية Diet: إن إجراءات الحمية هي الخطوة الشبيرة الأولى وقد تكون كافية لإنشاص البروتينات الشحمية إلى المستوى الأمن، الكوليسترول والدهم الشحمية هما من العوامل الرئيسية الغذائية التي تساهم في ارتفاع مستويات البروتينات الشحمية، صنعت الحميات لتخفف الوارد الكلي من هذه المواد بزياد تناول الكحول من مستويات الشحوم الثلاثية و VLDL.
2. الأدوية: قد تخفف المغالية الدوائية من امتصاص الدهم من الأمعاء (الارتجيبات resins)، تعديل تركيب كوليسترول الكبدى (مشتقات HMG-CoA reductase)، تخفف إفراز البروتينات الشحمية (niacin)، تزيد التصفية المحيطية للبروتينات الشحمية (fibrates) ويمكن أن تمتلك تأثيرات أخرى. جميع هذه الأدوية تعمل فموي (الشكل 35-1).

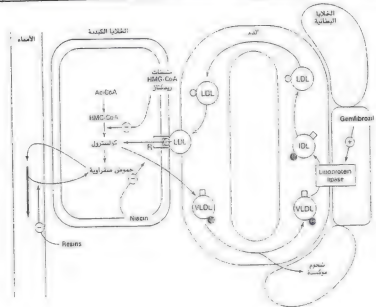
الأدوية المستخلصة فحمة مغالية فوسف شحوم الدم



- A. الألية والتأثيرات، الراتنجيات الرابطة للحمض الصفراوي (cholestipol و cholestyramine) معاكسات غير قابلان للامتصاص ذو حجم كبير حيث تربط الحموض الصفراوية وتستوليها مشابهة في الأمعاء. يمنع امتصاص الكوليسترول الوارد مع الحمية وإتقاص الحموض الصفراوية المفرزة من الكبد، تحول هذه العوامل في الكبد إلى تركيب حموض صفراوية جديدة لذلك تنقص من جاهزية الكوليسترول اللازم لإنتاج الدم البلاسمية (الشكل 35-2).
- يحدث في الكبد ازدياد مماوئش في المستقبلات ذات الإلفة العالية لـ LDL (حيث تزيد من سرعة كوليسترول LDL من الدم). تسبب الراتنجيات تنافس متبادل في LDL كوليسترول (جدول 35-2) ولكن تأثيراتها قليلة على HDL كوليسترول أو الشحوم الثلاثية. عند بعض المرضى ذوي القصة العائلية من فرط شحوم الدم المشترك قد يزيد الراتنجيات من VLDL.
- B. الاستعمال السريري، تستعمل الراتنجيات عند المرضى المصابين بفرط كوليسترول الدم (جدول 35-2). وقد استعملت لإتقاص الحكة عند مرضى الركودة الصفراوية وتراكم الأملاح الصفراوية.
- C. السمية، تشمل التأثيرات غير المرغوبة تهبل وإسك وشور بطن زمني غير ناس، قد يصفف امتصاص الفيتامينات (مثل فيتامين K والفوليت الفثائي) والأدوية (مثل الديجيتال، التهريدات، الوارفارين، براكاستان، فلوفاستات).

مضطبات HMG-CoA ريدكتاز

- A. ألية التأثير والتأثيرات، (simvastatin و Lovastatin) مضطبات HMG-CoA ريدكتاز هي فعالة عندما تعالج الأدوية الفعالة ذات بنية مشابهة حيث تثبت تركيب mevalonate بتوسط الإنزيم



الشكل 35-2 شكل تخطيطي يبين طريقة معالجة البروتين الشحمي من قبل الخلايا الكبدية والخلايا البانية للوعائية في الأوعية الدموية للأوعية المعطلة. ويبين مواقع تأثير الأدوية (4: تنبوه، -:-: تثبيط).

الأدوية المستعملة عند معالجة فرط شحوم الدم/317

| جدول 35-3: أدوية خفض الشحوم لأدوية فرط شحوم الدم | | | |
|--|--------------|--------------|-----------------|
| اسم الدواء | LDL كولسترول | HDL كولسترول | الشحوم الثلاثية |
| Atorvastatin | 25% إلى 74% | 55% إلى 71% | 4 |
| Fluvastatin | 20% إلى 60% | 33% إلى 53% | 2 |
| Lovastatin | 24% إلى 62% | 33% إلى 75% | 4 |
| Cholestyramine (colestipol) | 15% إلى 22% | 5% | 3 |
| Gemfibrozil | 10% إلى 31% | 15% إلى 22% | 4 |
| Niasin | 15% إلى 60% | 22% إلى 55% | 4 |

1 يمتلك Atorvastatin تأثيرات مشابهة لـ Fluvastatin.

2 يمتلك 45 مل من البرافاستاتين والسافاستاتين تأثيرات مشابهة مع الـ fluvastatin.

3 تأثير مثبط لـ HMG-CoA.

HMG-CoA ريدكتاز، العنقطة الضرورية للتركيب الحيوي للكوسترول في الكبد (الشكل 35-2) يعاوض الكبد بازدياد عند مستويات LDL ذات الألفة العالية، هذا يؤدي إلى ازدياد تصفية VLDL المشتقة (remnants) و LDL و IDL من الدم، هناك تأثيرات خارج كبدية لمثبتات HMG-CoA ريدكتاز تشمل إتقاسها للإنزيمات، endothelin-1 mRNA.

B. الاستعمال السريري: تستطيع أن تنقص الـ statins مستويات الكولسترول LDL بشكل مفاجئ ومثير (جدول 35-3)، خاصة عندما تستعمل بالمشاركة مع الأدوية الأخرى (انظر الجدول 35-2)، تستعمل هذه الأدوية بشكل شائع لأنها جيدة التحمل ولأن تجارب سريرية كبيرة أظهرت بأنها تنقص من خطورة الحوادث الإكليلية والوفيات عند مرضى نقص التروية القلبية. قد يمتلك Atorvastatin فعالية أكبر من باقي مثبتات الـ ريدكتاز، وينتقص الشحوم الثلاثية أكثر من الأدوية القديمة في هذه المجموعة تمتلك الـ Cerivastatin و Fluvastatin فعالية عظمى أقل من الأدوية في هذه المجموعة.

C. السمية: ارتفاع خفيف في أنزيمات الأمينوترانسفيراز شائعة ولكن لا يترافق غالباً بأذية كبدية. المرضى المصابين بأذية كبدية مسبقة قد يحدث لديهم تفاعلات أكثر شدة. ازدياد الكرياتينين كميّان (المتحرر من العضلات الهيكلية) قد لوحظ عند 10% من المرضى، وقد يحدث عند البعض ألم عضلي شديد وبخاوة عضلية، تستقلب مثبتات الـ ريدكتاز بالسيتوكروم P450 ولذا فإن الأدوية أو الأطعمة (مثل عصير الكرفوف) التي تثبط السيتوكروم P450 قد يزيد من خطورة الانسداد الكلوي والاستئصال العضلي، وبسبب وجود إثبات على التأثير المشوه لمثبتات HMG-CoA ريدكتاز، فإن هذه الأدوية يجب تناوبها عند الحمل.

مهارة حفظية: الخناق (انظر الفصل 12)

تستعمل الأدوية المضادة لفرط شحوم الدم خاصة مثبتات الـ ريدكتاز بشكل شائع لمعالجة المرضى الصابين بأشكال مختلفة من أمراض القلب بنقص التروية، إن خناق الصدر هو أحد المظاهر الشائعة لمرض القلب بنقص التروية والتصلب الشرياني الإكليلي.

1. ما هي الأنواع الثلاثة الرئيسية للخناق؟

2. اذكر ثلاثة مجموعات دوائية رئيسة تستعمل في معالجة الخناق، وحدد أي شكل من الخناق تفقد.

اجابة المهارة الحفظية تظهر في آخر الفصل.

Niacin (حمض النيكوتينيك)

- A. الألية والتأثيرات، النياسين (ولكن ليس نيكوتيناميد) ينقص بشكل مباشر إفراز الـ VLDL من الكبد (شكل 2-35) ويضبط التركيب الكيميائي لـ apolipoproteins و بالتالي ينقص تشكل الـ LDL وهناك نقصان في الـ LDL كولسترول (جدول 3-35) تزداد تصفية VLDL بالترميز ليبوبروتين ليباز في المحيط وقد يكون ذلك سبباً لتناقص تراكيز الشحوم الثلاثية في المصل. بالإضافة لأن مستويات الـ HDL قد تزداد. أحياناً فإن النياسين ينقص الفيرينوجين ويزيد من البلاسمينوجين الفعال النسيجي (t-PA).
- B. الاستعمال السريري: كونها تنقص التراكيز الـ LDL كولسترول والشحوم الثلاثية وتزيد تراكيز الـ HDL كولسترول، فإن النياسين ذو استخدام سريري واسع (جدول 2-35).
- C. السمية، توضع جلدي من التأثيرات غير المرغوبة الشاملة، إعطاء الأسبرين أو NSAIDs الأخرى قبل بدء المعالجة تنقص من شدة التورع، مما يتوقع أن ذلك ناجم عن تحرر البروستاغلاندين. ينشور تحمل تجاه التورع خلال وضع أيام. قد يحدث عدم راحة بطنية وغثيان معتمدة على الجرعة. وقد ذكرت حالات بطنية حكة. قد يحدث ارتفاع متوسط في الأنزيمات الكبدية وحتى سمية كبدية شديدة. فرط حمض البول في الدم يحدث بحوالي 20٪ من المرضى وقد يصفى بشكل معتدل التحمل للكاريوبيريرات.

مشتقات الـ Fibric Acid

- A. الألية والتأثيرات، مشتقات حمض الفيبريك (مثل Gemfibrozil، Fenofibrate، Clofibrate) ترتبط مع مستقبل PPAR- α ، وهو مستقبل ينظم التمثيل الغذائي الجيني المسؤول استقلاب عن النسم. ينجم عن هذا التداخل مع PPAR- α ازدياد فعالية أنزيم ليبوبروتين ليباز وتعرّيز تصفية الليبوبروتينات الفعالة بالشحوم الثلاثية (الشكل 2-35). وينقص التركيب الحيوي للكولسترول في الكبد بشكل ثانوي، ينقص الفيبرات التراكيز المصلية للشحوم الثلاثية (الشكل 3-35). وقد يكون هناك تناقص قليل في الـ LDL كولسترول وازدياد قليل في الـ HDL كولسترول.
- B. الاستعمال السريري: يستعمل الـ Gemfibrozil والفيبرات الأخرى في معالجة فرط شحوم الدم الثلاثية (الجدول 2-35). لأن هذه الأدوية ذات تأثيرات معشلة على الـ LDL كولسترول، فهي غالباً ما تشترك مع الأدوية الخافضة للكولسترول الأخرى لمعالجة المرضى المصابين بارتفاع كلا من الـ LDL و VLDL.
- C. السمية، يعتبر الغثيان التأثير غير المرغوب الأشيع لجميع عناصر هذه المجموعة، وكذلك الاندفاعات الجلدية شائع الحدوث بالـ Gemfibrozil. أظهر مريض تناقص في تعداد الكريات البيض أو الهيماتوكريت، وتقوي هذه الأدوية تأثير الأدوية المضادة للتخثر، وهناك ازدياد خطورة الحصى المرارية الكولسترولية، يجب استعمال هذه الأدوية بعذر عند مريض ذوي قسمة التحصن الصفراوي.

المشاركة العلاجية:

جمع المرضى المصابين بفرط شحوم الدم يعالجون بالبدء بتعديل الحمية، ولكن غالباً ما تكون غير كافية، ويجب إضافة الدواء، المشاركة الدوائية غالباً ما تكون مطلوبة لتحقيق الانخفاض الأعظمي الممكن مع سمية ضئيلة وتحقق التأثير المرغوب على مختلف البروتينات الشحمية (LDL، VLDL، HDL). وقد دوت المشاركات الأكثر شيوعاً في الجدول 2-35.

تعرض بعض المشاركات الدوائية تحدياً، لأن الراتنجيات تتداخل مع امتصاص بعض مشتقات الـ (nicotinic acid) (thiostatin, nirostatin, cerivastatin, pravastatin)، يجب أن تُعطى هذه الأدوية قبل ساعة على الأقل أو بعد أربع ساعات من الراتنجيات إن مشاركة مثبطات الـ (nicotinic acid) مع الفيبرات أو النياسين قد يزيد خطورة الاعتلال المعنني.

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر طاعة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة ملامح التأثيرات الرئيسية جيداً وتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، ويجب

تعمل العوامل الأخرى الهامة إلى أية مجموعة تتلصق.

| اسم المجموعة | الدواء (الاسم) | الآثار الجانبية الرئيسية | أعمال أخرى هامة |
|----------------------------|----------------|--|-----------------|
| البروتينات الدهنية الخبيثة | Cholestyramine | | Colestipol |
| تأثير زوي | | | |
| مشتقات تركيب الكوليسترول | Statins | Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin | |
| مشتقات الفايبر | Niasin | | |
| مشتقات البيوبروتين ليباز | Orlistat | | Fenofibrate |

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير مرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متعمات للعبارة. اختر جواب واحد فقط أو متعم

للعبارة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. ازدياد المستويات المعنوية لأي من التالي قد يترافق مع تفاقم خطورة المضاعفات الشريانية؟

- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً (VLDL)
- البروتينات الشحمية المنخفضة الكثافة (LDL)
- البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)
- البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)
- الكوليسترول

2. رجل عمره 55 عاماً لديه قصة فرط شحوم الدم عالج بالدواء. بين الجدول أدناه نتائج شحوم الدم عند الصيام قبل المعالجة وبعد ستة أشهر من بدء المعالجة الدوائية. القيم الطبيعية أيضاً مبينة. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون مساوية من قبل هذا الرجل؟ جميع القيم معطاة مالم/دول.

| رغم قياس | الشحوم الثلاثية (TG) | الكوليسترول الكلي | LDL كوليسترول | VLDL كوليسترول | HDL كوليسترول |
|---------------------------|----------------------|-------------------|---------------|----------------|---------------|
| قبل المعالجة | 1000 | 640 | 120 | 500 | 20 |
| سنة أشهر بعد بدء المعالجة | 300 | 275 | 60 | 150 | 40 |
| القيم الطبيعية | < 150 | < 200 | < 130 | < 30 | > 35 |

- Atorvastatin
- Colestipol
- Gemfibrozil
- Lovastatin
- Niasin

العبارة 3-6: امرأة عمرها 35 عاماً يبدو أن لديها قصة عائلية من فرط شحوم الدم المخلط. تركيز كوليسترول الصل الكلي لديها، LDL كوليسترول والشحوم الثلاثية كان مرتفعاً. تركيز كوليسترول HDL كان نوعاً ما منخفضاً. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تسبب ازدياد الشحوم الثلاثية وLDL كوليسترول عندما تستعمل

كمعالجة أحادية (مفردة)؟

- Atorvastatin
- Colestipol
- Gemfibrozil
- Lovastatin
- Niasin

4. إذا كانت هذه المرأة حامل، فأي من الأدوية التالية يجب نأذيها كونها تحمل خطورة مؤذية للحمل؟

- Cholestyramine
- Fenofibrate
- Gemfibrozil
- Niasin
- Pravastatin

5. بدء المريض بـ gemfibrozil، آلية التأثير الرئيسية لـ gemfibrozil هي:
- (A) ازدياد أطراح الأملاح الصفراوية
 - (B) ازدياد التمثيل عن مستقبلات LDL ذات الألفة العالية
 - (C) ازدياد حل الدم من قبل أنزيم ليبوبروتين ليباز
 - (D) تثبيط إفراز VLDL من قبل الكبد
 - (E) إنقاص إفراز HDL من الكبد
6. عندما يستعمل كمعالجة وحيدة، فإن التأثير السمي الرئيس لـ gemfibrozil يزيد من خطورة
- (A) تطبل البطن والإمساك
 - (B) التحصن الصفراوي
 - (C) فرط حمض البول في الدم
 - (D) آذية كبدية
 - (E) اضطراب نضج قلب شديد
- المباراة 6-10: رجل عمره 43 عاماً، لديه قصة فرط شحوم الدم العائلي متخالف الأشباح، الكوليسترول الكلي وLDL لديه كان مرتفعاً بشكل ملحوظ، التركيز المصلي لـ HDL كوليسترول VLDL كوليسترول والشحوم الثلاثية كان طبيعياً أو مرتفع قليلاً. توفي والده وأخ المريض الأكبر باحتشاء عضلة قلبية قبل عمر الخمسين عاماً. المريض بدأ يشككي حديثاً من ألم صدري عند صعود الأدراج وقد شخص له خناق جهدي المريض نوعاً ما كان لديه زيادة وزن، هو غالباً ما يشرب الكحول مساءً ويدخن حوالي باكييت واحد من السجائر أسبوعياً
7. يترافق تناول الكحول مع أي من التغيرات في تراكيز شحوم المصل؟
- (A) ينقص HDL كوليسترول
 - (B) ينقص LDL كوليسترول
 - (C) ينقص VLDL كوليسترول
 - (D) يزيد LDL كوليسترول
 - (E) يزيد TG (الشحوم الثلاثية)
8. إذا كان لدى المريض قصة نقص، أي من الأدوية التالية قد تتألف هذه الحالة؟
- (A) Colestipol
 - (B) Gemfibrozil
 - (C) Lovastatin
 - (D) Niacin
 - (E) Simvastatin
9. بعد الاستشارة حول تغيرات الحمية والحمية، بدء المريض بأخذ atorvastatin، خلال معالجة باال atorvastatin، من الأهمية بمكان إجراء مراقبة روتينية للتراكيز المصلية:
- (A) تروجون البول الدموي (BUN)
 - (B) الالتهاب وأسبارتات أمينوترانسفيراز
 - (C) الصفائح
 - (D) كريات الدم الحمراء
 - (E) حمض البول
10. ستة أشهر من بدء المعالجة بال atorvastatin، بقيت قيم التراكيز الكلية للكوليسترول وLDL كوليسترول فوق الحد الطبيعي واستمرت هجمات خناق الصدر لديه على الرغم من تناوله للأدوية المضادة لتخالف الصدر، قرر طبيبه إضافة Niacin وآلية التأثير المعززة لـ Niacin هي:
- (A) ينقص تركيب الشحوم في التسع الدهنية
 - (B) ينقص أكسدة الشحوم في الخلايا البطانية
 - (C) ينقص إفراز VLDL من الكبد
 - (D) يزيد الانتقام الخلوي لـ HDL من الكبد
 - (E) يزيد إمالة الشحوم بواسطة أنزيم ليبوبروتين ليباز
11. ازدياد التراكيز البلازمية للبروتينات الشحمية والكوليسترول الكلي تتوافق مع ازدياد خطورة المعصية الشريانية، تتوافق التراكيز المصلية العالية من HDL كوليسترول (الكوليسترول الجيد) مع تناقص خطورة مرض المعصية الشريانية، الجواب (D).

الأجوبة

٥. خفض الريبوسيد بوجمة مفاجئة من ارتفاع شحوم الدم الثلاثية، ارتفاع VLDL كولسترول وتناقص HDL كولسترول، بعد ستة أشهر من العلاج تناقص، لديه الشحوم الثلاثية و VLDL بشكل مفاجئ وتضاعف مستوى HDL كولسترول، فالدواء الأكثر احتمالاً أن يحدث كل هذه التأثيرات المرجوة، خاصة الزيادة الكبيرة في HDL كولسترول هو التياجين، بينما (a) gemfibrozil و niacin يتقصان الشحوم الثلاثية و VLDL كولسترول، ولا يسيان (زيادة كبير في HDL كولسترول، الجواب (B)).
٦. بعض المرضى ذوي قصة ارتفاع شحوم الدم العائلي المخلتت مع ارتفاع VLDL كولسترول، قد يزيد الارتفاعات لديهم تركيز VLDL والشحوم الثلاثية وحتى أنها تنقص HDL كولسترول، الجواب (B).
٧. إن مشطبات HMG-CoA وديكتاز مضادة لانسليطاب عند الدسالم لأنها تحمل خطورة شحوم جفسي، الجواب (B).
٨. الآلية الرئيسية الميزة لـ gemfibrozil هو تسيه الليپوبروتين لينز، الجواب (C).
٩. السمية الرئيسية للفيبرات هو ازدياد خطورة تشكل الحصىات الصفراوية، التي قد تنجم عن تعزيز إفراز تصفراوي للكولسترول، الجواب (B).
١٠. قد يزيد تناول الأيتانول المزمن من التراكيز السمية لـ VLDL والشحوم الثلاثية، وهذا أحد العوامل التي تؤهب الكحوليين إلى خطورة الإصابة بالتهاب البنكرياس، تناول الكحول المزمن يمتلك أيضاً تأثيراً مقيداً فهو يرفع (لا ينقص) HDL كولسترول المعدل، الجواب (E).
١١. يمكن للتياجين أن يفاقم كلاً من فرط حمض البولي في الدم وعدم تحمل الفلوكوز، الجواب (D).
١٢. التأثيرين غير المرجوئين مشطبات HMG-CoA وديكتاز هما السمية الكبدية والاعشلال العضلي، المرضي الذين يتناولون هذه الأدوية يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد لديهم قبل البدء بالعلاج ومن ثم إجراء هذه الاختبار خلال فترات العلاج المنظمة، تستعمل الفركيز المصنبة للأنتين واسماترات أميفوتراسفيراز كمؤشرات للانسعاج الخلوي الكبد، الجواب (B).
١٣. التأثير المميز الرئيس للتياجين هو إتقانه لإفراز VLDL من الكبد (الشكل 35-2)، الجواب (C).

جواب الميزة الحقيقية: الخناق

(انظر الفصل 12)

1. تشمل الأنواع الرئيسة للخناق (a) خناق الجهد، حيث يترافق بظيعة ثابتة تسد واحد أو أكثر من الأوعية الإكليلية بشكل جزئي، (b) خناق التشنج الوعائي، لا يمكن التنبؤ بزمن حدوثها، تشنج في الأوعية الإكليلية عكوس، (c) خناق المصدر غير المستقر، وهي حالة تسبق مباشرة احتشاء العضلة القلبية وتتطلب معالجة استعافية.
2. المجموعات الدوائية الثلاثة الرئيسة المستعملة في الخناق هي nitrate، حاصرات أقية الكالسيوم وحاصرات بيتا، تستعمل التشنجات في الأنواع الثلاثة من الخناق، تنفيد حاصرات الكالسيوم في معالجة خناق الجهد والتشنجي الوعائي، قد تضاف إلى حاصرات بيتا والنتروغليسرين عند المرضي المصابين بخناق المصدر غير المستقر المتد، لا تنفيد حاصرات بيتا في خناق المصدر التشنجي الوعائي أو في هجمات الخناق الجهد الحاد، تستعمل بشكل خاص للوقاية من الخناق الجهد وهي المالحات الإسعافية للمتلازمات الإكليلية الحادة.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية الاستامينوفين والأدوية المستعملة في النقرس

36

الأهداف

- يجب أن تكون قادرًا على:
- تمييز الاختلاف ما بين وظائف COX-1 و COX-2.
- وصف تأثيرات الأسبرين على تركيب البروستاغلاندين.
- تمييز الاختلافات في التأثير والسمية للأسبرين والأدوية القديمة غير الستيرويدية NSAIDs وللأدوية الاصطناعية COX-2.
- تمييز التأثيرات السمية للأسبرين.
- تسمية خمسة من DMARDs مقارنة آليات تأثيرها وسُميتها مع الـ NSAIDs.
- وصف آليات تأثير وسمية ثلاثة مجموعات دوائية تستعمل في النقرس.
- وصف تأثيرات والسمية الرئيسية للاستامينوفين.

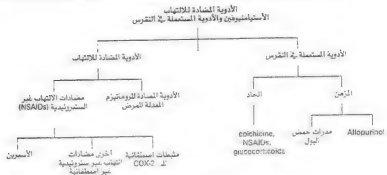
المفاهيم

الأدوية المضادة للالتهاب

الالتهاب هو ظاهرة غير نوعية شائعة في العديد من الأمراض، قد يكون حاد أو مزمن، وقد يحدث كلا الشكلين بشكل مستقل، تتدخل الاستجابة المناعية في غالبية الأنواع الالتهابية، لذلك، فإن الاستراتيجيات العلاجية المطبقة لإنقاص الالتهاب تستهدف العمليات المناعية. يبين الشكل 1-36 المجموعات الدوائية الرئيسية المستعملة في معالجة الالتهاب.

الأسبرين ومضادات الالتهاب الأخرى غير الستيرويدية (NSAIDs)

- التصنيف والأدوية الرئيسية: الأسبرين (أسيتيل ساليسليك أسيد) و هو الدواء الرئيس في مجموعة الساليسيلات، الأدوية غير الاصطناعية من NSAIDs (indomethacin, ibuprofen) أدوية أخرى تختلف في فعاليتها المسكنة والمضادة للالتهاب ومدة تأثيرها.



الشكل 1-36 المجموعات الدوائية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.

تمتلك الـ *Ibuprofen* والـ *naproxen* تأثير معتدل، يمتلك الـ *indomethacin* التأثير الأقوى المضاد للالتهاب، والكيتورولون يمتلك التأثير الممكن الأكبر. إن *rofecoxib* و *celecoxib* هي من العناصر الأولى من الأدوية NSAID والجديدة ذات التأثير المثلث الاصطناعي الـ *COX-2*.

B. آلية التأثير: كما لوحظ في الفصل 18، تمتلك السيكلوكسيجيناز (الأنزيم الذي يحول حمض الأراشيدونيك إلى ملاحح الـ *prostaglandin* و *thromboxane*) نوعين مختلفين هما *COX-1* و *COX-2* (الشكل 18-1)، يتواجد الـ *COX-1* بشكل رئيس في الخلايا غير الالتهابية، بينما الـ *COX-2* يتواجد في الخلايا الالتهابية المثارة، والخلايا متعددة النوى وخلايا التهابية أخرى.

يشغل الأسبرين والـ NSAIDs القديمة غير الاصطناعية كلا الشكلين من السيكلوكسيجيناز ولذلك ينقص تركيب البروستاغلاندين والثرومبوكسان في الجسم، تنضب البروستاغلاندينات الضرورية لوظيفة الخلية الطبيعية بالإضافة البروستاغلاندينات المسؤولة عن الالتهاب، نظرياً، فإن مثبطات الـ *COX-2* يجب أن تمتلك تأثيراً أقل على وظيفة الخلية الطبيعية، خاصة تلك الموجودة في السبيل الهضمي.

الاختلاف الرئيس بين آلية تأثير الأسبرين وبين الـ NSAIDs هو أن الأسبرين (وليس مثبطات الفعل، ساليسيلات) يؤسّل ومن ثم يشغل بشكل غير عكوس السيكلوكسيجيناز، بينما التشبيد التامع عن باقي الـ NSAID هو تشبيد عكوس، إن التشبيد غير العكوس للأسبرين يتجمّع عنه مدة تأثير أطول كمضاد للمخاض.

C. التأثيرات: مشتقات حمض الأراشيدونيك هي وسائط التهابية عامة، تنقص مثبطات السيكلوكسيجيناز (تأثيرات التهابية)، لا تمتلك تأثيراً على التمسك الشاذي أو التفاعلات المناعية، تركيب البروستاغلاندين (الجزء المصنوع المركزي التي تنبه بالمواد الحارقة) (pyrogens) تثبيط بآلية NSAIDs، مما يؤدي لتأثيرات الحمى (تأثير خافض للحرارة)، إن الآلية المسككة لهذه المواد غير مفهوم بشكل جيد، تقبّل الحسابات الآلية الحديثة قد تنقص كتيبة لتأثير إنتاج البروستاغلاندين في التسبب الشاذي، إضافة لآلية التأثير المركزية. تتداخل مثبطات السيكلوكسيجيناز أيضاً مع وظيفة الإشارات للبروستاغلاندينات، وبشكل أكثر أهمية فإنها تنقص البروستاغلاندينات الواقعة الخلية في الأنسجة الهضمية عن التنظيم الذاتي لوظيفة الخلية.

D. الجرعة الدوائية والاستعمال السريري:

1. *Aspirin*: يمتلك الأسبرين ثلاثة جرعات علاجية: جرعة منخفضة (>300 ملغ/يوم) فعالة في إتمام تركيب الصفائح، جرعة متوسطة (300-400 ملغ/يوم) لها تأثير خافض للحرارة ومسكن، وجرعات عالية (2400-4000 ملغ/يوم) تستعمل كتأثير مضاد للالتهاب، يمتص الأسبرين بشكل ثابت، ويصاحبه في الدم والأنسجة إلى الاستات (acetate) وحمض الساليسيلات (*salicylic acid*)، الساليسيلات هي مثبطة عكوسة غير اصطناعية للسيكلوكسيجيناز. تطرح الساليسيلات بانتظام الحركي الأولي بالجرعات المنخفضة، نصف العمر 5-7 ساعات، الجرعات العالية (المضادة للالتهاب) يزداد نصف العمر إلى 15 ساعة أو أكثر ويصبح الإخراج من النموذج صفر. تطرح عن طريق الكلية.

2. الـ NSAIDs الأخرى: يمتص مضادات التهاب الأخرى غير الستيرويدية بشكل جيد بعد إعطائها الفموي، يمتلك الـ *Ibuprofen* نصف عمر حوالي 2 ساعة، وهو تسميئاً آمن وأرخض شفاً بين الـ NSAIDs القديمة غير الاصطناعية، الـ *indomethacin* هو الـ NSAID الأخرى مع سمية أكبر، ومن الجدير بالانتباه إلى الـ *Naproxen* والـ *Piroxicam* لأنهما يمتلكان نصف عمر أطول (12-24 ساعة)، مما يقلل من تواتر الجرعة. الـ NSAIDs الأخرى هذه تستعمل في معالجة الألم الخفيف إلى المتوسط، خاصة الألم الالتهابي الذي يشاهد في التهاب المفاصل الالتهابية أيضاً في معالجة حالات أخرى تشمل عسرة الطمث، الصداع، بقاء القناة الشريانية عند الرضع المتدحرج، ولأكثر من ذلك *Ketorolac* يستعمل بشكل رئيس كمسكن جهازى، وليس كعقار مضاد للالتهاب (يمتلك خصائص NSAID غير اصطناعية)، وهو متوفر للحقن الوريدي.

F. السمية:

1. *Aspirin*: إن التأثير غير المرغوب الشائع الذي ينتج عن الجرعات المضادة للالتهاب العلاجية هو عدم راحة معدية، الاستعمال المزمن يتسبب في تقرح معدى وثقوب معدى معوي وشذرات كلوية تشمل قصور كلوي حاد والتهاب كلبي خلافي. يزداد الأسبرين زمن الشفاء، عند ما يثبط تركيز البروستاغلاندين حتى الجرعات القليلة من الأسبرين لدى الأشخاص الحساسين بفرد حساسية تجاه الأسبرين (خاصة الشفاء مع بوليبات أمثلة) قد يعانون من الربو نتيجة لزيادة تركيز اليكوتريدين، هذا النوع من فرط الحساسية تجاه الأسبرين يجعل من غير الممكن المعالجة أي الـ NSAIDs، الجرعات العالية من الأسبرين، لوحظ أنها تسبب تقيح، وازار، فرط الحمى، وفلا تشقي، والجرعات العالية جداً من الدواء

تسبب حماساً استقلابياً، تجفافاً، فرط حرارة، وهبوط وسميات، موت. الأطفال المصابون بأخصاح فيروسية يكون لديهم خطورة أكبر لظهور تشارز راي (Rey's Syndrome): (تشمس كبدي شحبي مع اعتلال دماغي) في حال تم إعطائهم الأسبرين.

2. الـ NSAIDs غير الستيرويدية، تشبه الأسبرين، قد تسبب هذه العوامل اضطرابات هضمية مميزة، ولكن حدوثها أقل مما يحدثه الأسبرين وهناك خطورة من حدوث آذية كلوية بأي من NSAIDs خاصة عند المرضى الذي لديهم إصابة كلوية سابقة. حيث أن هذه الأدوية تطرح عن طريق الكلية، لذلك فإن الأذية الكلوية تؤدي إلى تراكيز مصلية أكثر سمية، الفئيل بوتازون، هو الأقدم من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، ويجب عدم استعماله بشكل مزمن لأنه يسبب فقر دم لا مصنع وقد. والمحبات، وقد تبين بأن الاندوميثاسين أيضاً يحدث تفاعلات سمية دموية خطيرة.
3. مثبطات COX-2 الستيرويدية، إن مثبطات COX-2 الستيرويدية قد تمتلك تأثيرات أقل خطورة على السبيل المعدي المعوي والذي يشمل القرحة الهضمية والتقرح المعدي المعوي الخطير. الـ Celecoxib هو سلوناميد وقد يسبب تفاعلات فرط حساسية عند المرضى المتحسسين على السلفوناميدات.

الأدوية المضادة للروماتيزم بطيئة التأثير، المعدلة للمرض (DMARDs, SAARDs)

- A. التصنيف والأدوية الرئيسية، تمتلك هذه المجموعة المختلفة من العوامل (الجدول 36-1) تأثيرات مضادة للالتهاب في العديد من أمراض النسيج الضام. تدعى هذه العوامل المعدلة لأنها أظهرت أنها تبطئ أو تمنع الأذية المصحية. وهو تأثير لم يلاحظ بالـ NSAIDs. وسميت أيضاً بطيئة التأثير لأنها تحتاج 6 أسابيع، إلى 6 أشهر حتى تظهر فوائدها. الستيرويدات القشرية السكرية قد تعتبر أدوية مضادة للالتهاب ذات نسبة تأثير متوسطة مثلاً أبداً من الـ NSAIDs ولكنها أسرع من باقي DMARDs، ولكن الستيرويدات القشرية السكرية ذات سمية كبيرة بالاستعمال المزمن (انظر الفصل 39) ويعتمد بها للسيطرة المؤقتة على الحالات الشائعة الشديدة.
- B. الـ Methotrexate، إن آليات تأثير هذه الأدوية قليلة الوضوح، من المحتمل أن تؤثر الأدوية السامة لخلايا (مثل الـ Sulfasalazine، تبدو أنها تختلف عن أليها في التهاب الكولون القرصي. يبدو أن Sulfapyridine أكثر أهمية من الـ 5-aminosalicylic acid. قد يتدخل بمعالجة الخلايا المفصوية، ينقص الانجذاب الكيميائي للكريات البيض، يثبث الأشعة فوق البنفسجية، يتدخل بتكوين الـ DNA و RNA، ويقلل الجذور الحرة، Penicillamine يبدو أنه يمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب شبيهة للهيدروكسي كورتوكين، مركبات الذهب المضوية تبدل فعالية خلايا البالعات. الخلايا التي تصب دوراً محورياً في التهاب المفاصل وتثبط فعالية البلعمة التي تقوم بها الكريات البيض متعددة النوى.
- لقد تم إدخال العديد من الأدوية الجديدة من الـ DMARDs. Leflunomide هو مثبطة دواء يستقلب بسرعة إلى مركب يبطئ أنزيم dihydroorotate dehydrogenase، الأيزيم المطلوب.

جدول 36-1، بعض الأدوية المضادة للداء الروماتيزمي بطيئة التأثير.

| اسم الدواء | استعمالات سريرية أخرى | السمية عندما يستعمل من أجل التهاب المفاصل الروماتيزمي |
|-----------------------------|-----------------------|--|
| Sulfasalazine | مرض الكولون الالتهابي | تشنج، اضطراب هضمي، صداع، نقص الكريات البيض. |
| Hydroxychloroquine | مضاد الملاريا | طفح، اضطراب هضمي، سمية سمعية، اعتلال عضلي، اعتلال أعصاب محيطي |
| Methotrexate | مضاد سرطاني | شعاع، تروحات مخاطية، سمية دموية، مشوه |
| Cyclosporine | زوم الأنسجة | سمية كلوية، ارتفاع ضغط شرياني، اعتلال أعصاب محيطي |
| Leflunomide | داء كرون | إنتان، تشنص عضلي |
| Etanercept | | تفاعلات مكان الحقن |
| Leflunomide | | مشوه، سمية كبدية، اضطراب هضمي، تفاعلات جلدية |
| مركبات الذهب Gold Compounds | | العديد من التأثيرات غير المرغوبة تشمل الإسهال، الكزيم، شذوذات دموية (فقر دم لا مصنع) |
| Penicillamine | مادة خالية | العديد من التأثيرات غير المرغوبة تشمل بيلة بروتينية، الكزيم، اضطرابات هضمية، شذوذات دموية (فقر دم لا مصنع) |

الأدوية المضادة للتهاب غير الستيرويدية (الأسيتامينوفين والأدوية المستعملة في علاج النقرس) 325

لتعمل الخلايا اللمفاوية من أجل تركيب البيريميدين المطلوبة لتكوين RNA، تثبط هذا الإنزيم في الخلايا اللمفاوية يؤدي إلى توقف الحلقة الخلوية، لا تتأثر الأنواع الخلوية الأخرى بنفس الدرجة بسبب إمكانية استعمالها لطرق حيوية كيميائية أخرى لتكوين البيريميدين، **etanercept** و **infliximab** عبارة عن بروتينات متشابهة ترتبط مع العامل المتغير للورم، **TNF-α** وتفتح تأثيره، ويبدو أن **TNF-α** السيتوكين الذي يلعب دوراً هاماً في التهاب المفاصل.

C. **التأثيرات:** تستعمل الـ DMARDs عند المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي غير المستجيب للعوامل الأخرى. تستعمل هذه العوامل أيضاً في أمراض الـ **الروماتيزمية** الأخرى مثل الذئب الحمامي الجهازية، والتهاب المفاصل المترافق بملازمة جوشون والتهاب المفاصل الروماتويدي الشبابي.

١. **الحرائك الدوائية:** **Penicillamine**, **Cycloserine**, **mederexate**، يعطى **Hydroxychloroquine** و **Sulfasalazine** عن طريق الفم، يعطى الـ **etanercept** و **infliximab** عن طريق الوريد، **leflunomide** عن طريق الفم، يعطى الـ **gold sodium thiomate** حقناً تحت الجلدية (subcutaneous)، و **auranofin** عن طريق الفم (oral).

E. **السمية:** جميع العوامل المعدلة للمرض يمكن أن تسبب تأثيرات سمية شديدة أو مميتة، مراقبة المرضى باهتمام عندما يتناولون هذه المواد يعتبر إلزامياً للتأثيرات غير المرغوبة الرئيسية مدونة في الجدول 3-1.

الأسيتامينوفين Acetaminophen

A. **التصنيف والنوع الرئيس:** الأسيتامينوفين هو الوحيد المتوفر دون وصفة طبية (OTC) كمسكن غير مضاد للالتهاب في الـ USA. الفيناسين **Phenacetin**، وهو عاطية دوائية سامة تستقلب إلى الأسيتامينوفين لا يزال متوفراً في بعض الدول الأخرى.

B. **آلية التأثير:** آلية التأثير المسكن للأسيتامينوفين غير واضحة، الدواء مثبط ضعيف لتسكين كيميائي في الثدييات، لذلك يفيد الأسيتامينوفين كبديل للأسبرين خاصة عند الأطفال المصابين بألم خفيف أو متوسط. عند الأشخاص الذين لا يتحسسون للأسبرين، يمسك الأسيتامينوفين جيداً عن طريق الفم ويستقلب في الكبد، نصف عمر 2-5 ساعات عند الأشخاص ذوي الوظيفة الكبدية الطبيعية ولا يتأثر بأمراض الكلى.

C. **التأثيرات:** الأسيتامينوفين مسكن وخافض للحرارة ينقسم التأثيرات المضادة للالتهاب والمضادة للصفائح.

D. **الحرائك الدوائية:** **Phenacetin** و **Acetaminophen** هما الشكلان الرئيسيان للاستخدام السريري. الأسيتامينوفين فعال له نفس استجابات الجرعة المتوسطة للأسبرين، لذلك يفيد الأسيتامينوفين كبديل للأسبرين خاصة عند الأطفال المصابين بألم خفيف أو متوسط وعند الأفراد الذين لا يتحسسون للأسبرين، يمسك الأسيتامينوفين جيداً عن طريق الفم ويستقلب في الكبد، نصف عمر 2-5 ساعات عند الأشخاص ذوي الوظيفة الكبدية الطبيعية ولا يتأثر بأمراض الكلى.

E. **السمية:** التأثيرات للأسيتامينوفين مهمة ضمن الجرعات العلاجية في غالبية الأشخاص، لكن عند تناول جرعة زائدة منه أو عند المرضى المصابين بضعف كبدي شديد، فقد يكون الدواء شديد السمية للكبد، حدوث السمية الكبدية تتطلب الأكسدة إلى مركب متوسط سام للخلايا بالمرور الأول من الاستقلاب الأيضي، **P450** يحدث هذا في حال تناول كميات تتسبب في اختلال الطيف الضوئي (الاستيات والفوتوكيميائية) (انظر الفصل 4)، الأشخاص الذين يتناولون الكحول ثلاثة مرات أو أكثر في اليوم لديهم استعداد حدوث السمية الكبدية المحددة بالأسيتامينوفين (انظر الفصل 4 و 24).

مهارات حقلية: المسكنات الأفيونية ومعاكستها (انظر الفصل 3)

تعتبر الـ **NSAIDs** والأسيتامينوفين ذو فائدة كبيرة في معالجة الآلام الخفيفة إلى متوسطة، ولكن السيطرة الكافية على الآلام الشديدة عادة ما تتطلب العلاج بالأفيونات.

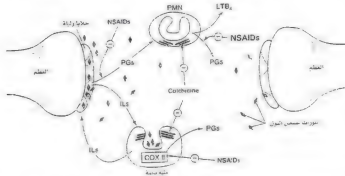
1. اذكر دواء أفيوني قوي، متوسط وآخر ضعيف.
 2. وصف باختصار التأثيرات غير المرغوبة للأفيونات القوية والمتوسطة.
 3. ما هو الدواء الذي يجب أن بوصف في حال فرط جرعة الأفيونية.
- جواب: المهارات الحقلية موجودة في آخر هذا الفصل.

الأدوية المستعملة في التقرص

A. التصنيف والأنواع الرئيسية: يترافق التقرص مع ازدياد مخازن الجسم من حمض البول. تشمل الهجمات الحادة التهاب مفصلي ناجم عن ترسب بلورات حمض البول. تشمل الطرق العلاجية (1) إتقاص الالتهاب خلال الطور الحاد (بالكولشيسين، NSAIDs)، أو الستيرويدات القشرية السكرية، الشكل (2-36)، (2) تسريع الانطراح البولي بإعطاء الأدوية الطارحة لحمض البول بالبول (برونيميد، سلفين بهرازون) و (3) إتقاص تحول اليورينات إلى حمض البول بإعطاء الـ (allopurinol) بتبسم، أنزيم أكاراين أكسيداز.

B. الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في التقرص:

1. الالتهاب: إن NSAIDs القوية مثل *Isdomethacin* فعالة في تثبيط التهاب المفاصل التقرصي الحاد الالتهابي. تعمل هذه المواد من خلال إتقاص تشكيل البروستاغلاندين ومن خلال البلمعة البلورية لخلايا البلمعات (الشكل 2-36)، *Cochicine*، مثبط انضغاطي لجموع الأنابيب الدقيقة، عموماً فإن الكولشيسين سام للمغزل الانقسامي، الـ *Tubulin* ضروري للانقسام الطبيعي للخلية، الانقسام والعديد من العمليات الأخرى.
2. الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري: يفضل استعمال الأندوميتاسين أو الستيرويدات القشرية السكرية في معالجة التهاب المفاصل التقرص الحاد. وعندما يمكن استعمال الكولشيسين فإن الجرعات المثلوية منه تسبب اضطراب هضمي عامة خاصة الإسهال. تستعمل الجرعات القليلة من الكولشيسين للوقاية من هجمات التقرص الحادة عند المرضى الذين لديهم قصة هجمات متعددة حادة. يفقد الكولشيسين أيضاً في حمى البحر الأبيض المتوسط، وهو مرض غير معروف السبب يتظاهر بالحمى والتهاب الكبد والتهاب بريثوان والتهاب الجنب والتهاب مفاصل وأحياناً في الداء التشنوي. الأندوميتاسين وبعض الستيرويدات القشرية السكرية والكولشيسين تستعمل فموياً، وهناك أيضاً مستحضرات للحقن الخلالي متوفرة في الستيرويدات القشرية السكرية والكولشيسين.
3. المضاعفات: تنقص NSAIDs والستيرويدات القشرية السكرية تركيب الوسائط الالتهابية من قبل الخلايا الالتهابية في المفصل بالتقرص، وبما أن الكولشيسين يتفاعل مع *Tubulin* ويتداخل مع الـ (microtubule) الأنابيب الدقيقة، لذلك يعتبر الكولشيسين ساماً للمغزل الانقسامي، إن الـ *Tubulin* ضروري لانقسام الخلايا السليمة وكذلك العديد من العمليات الخلوية.
4. السمعية: قد يسبب الأندوميتاسين أذية كلى وتثبيط نسي العظام. العلاجات قصيرة الأمد من الستيرويدات القشرية السكرية قد تسبب تدهلات سنوكية وضعف تحمل الفلوكوز. يجب ضبط جرعة الكولستين بدقة كونه يمكن أن يسبب أذية كبدية وكلى شديدة، الجرعات الزائدة غالباً مميتة.



الشكل 2-36: أماكن تأثير بعض الأدوية المضادة للالتهاب في المفصل التقرصي. تحور الخلايا الزليلية لتنتج من بلورات حمض البول البروستاغلاندينات (PGs)، الـ (ILs) ووسائط التهابية أخرى، الكريات البيض، عديم النوى (PMNs)، الخلايا البدينة وخلايا التهابية أخرى تدخل إلى المفصل أيضاً وتحرر مواداً التهابية تشمل المنشوترومات (مثل *IL-1*) حيث يحدث التهاباً إضافياً. يؤخر الكولشيسين على الأنابيب الدقيقة في الخلايا الالتهابية، تؤثر الـ NSAIDs على *COX-2* في الخلايا المفصليّة.

التوجيهات: كل من العبارات المرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متممات للعبارة، اختر واحد فقط من الإجابات أو المتممات حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. لا تشمل تأثيرات الأسبرين:
 - (A) بنقص الحمض
 - (B) بنقص تركيب البروستاغلاندين في النسخ المثبتة
 - (C) بنصف التنظيم الذاتي لوظيفة الكلية
 - (D) بنقص الشاهب للزرق
 - (E) طنين ودوار
2. أي من الشائيات التالية من التأثيرات الدوائية وآلية التأثير هي خاطئة؟
 - (A) تأثير اللوبرينول في القرص، يثبط أكسدة الهواكزلاتين
 - (B) التأثير المضاد للتشنج للمسببات للأسبرين؛ يثبط السيكلوكسجيناز
 - (C) التأثير المضاد للاضطراب النظم القلبي للهيدروكسي كورتونين؛ تدخل مع عمل الخلية الغشائية الثانية
 - (D) التأثير الخارج لحمض البول للبرونسيديد؛ يزيد إفراز حمض البول من عروة هائلة
 - (E) غلق القناة الشريانية المفتوحة بالاتروميستاتين؛ حمض إنتاج البروستاغلاندين E₂ في القناة عند الوليد
3. أي من التأثيرات التالية لا تحدث خلال التسمم بالسالييلات؟
 - (A) فرط تهوية
 - (B) هبوط حرارة
 - (C) حمض استقلابي
 - (D) قلاء تنفسي
 - (E) طنين
4. أي من الأدوية التالية لا تقيد في عصر الطمث؟

| | |
|---------------|----------------|
| Aspirin (A) | Clochicine (B) |
| Ibuprofen (C) | Rofecoxib (D) |
| Naproxen (E) | |
5. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يزيد التراكيز المصلية للجرعات العادية من الميتوثريكسات، حمض ضعيف يطرح بشكل رئيس عن طريق البول؟

| | |
|-------------------|------------------------|
| Acetaminophen (A) | Allopurinol (B) |
| Colchicine (C) | Hydroxychloroquine (D) |
| Probenecid (E) | |
6. الميزة الرئيسة لكetorolac عن الأسبرين هو أن الكيتورولاك:
 - (A) يمكن مشاركته بأمان مع مركب أفيوني مثل الكودئين
 - (B) يمكن الحصول عليه دون وصفة طبية (OTC)
 - (C) لا يعطل زمن النزف
 - (D) متوفر على شكل معد للحقن الخلالي يمكن من حقنة بنم عن العضل أو الوريد
 - (E) أقل احتمالاً أن يسبب قصور كلية حاد عند مريض لديه ورم معينة من القصور الكلوي.
7. المضادات 8-7: حضرت امرأة عمرها 52 عاماً بألم شديد، وفقد وضغط في إبهام القدم اليسرى. أظهر فحص السائل المستخرج من المفصل المتهبط وجود بلورات حمض البول. بمعالجة المرأة بالفلور الحاد من هجمة النقرس، يمتاز استعمال الاندوميتاسين بدءاً من الكوليكسين بأن الاندوميتاسين هو:
 - (A) أقل احتمالاً أن يسبب قصور كلية حاد
 - (B) أقل احتمالاً أن يسبب أسهال شديد
 - (C) أقل احتمالاً أن يؤثر لزف هضمي مفاجئ
 - (D) أكثر احتمالاً أن يقي من هجمات نقرس حادة
 - (E) أكثر احتمالاً أن ينقص أعراض التهاب
8. تعرضت المريضة خلال ستة الأشهر التالية بهجمتين من النقرس الحاد. التراكيز المصلية لحمض البول كانت مرتفعة، اتخذت القرار بوضعها على معالجة دوائية مزمنة لمحاولة وقايتها من الهجمات الحادة. أي من الأدوية التالية يمكن أن تستعمل لتقص نسبة إنتاج حمض البول لدى هذه المرأة؟
 - (A) Aspirin
 - (B) Clochicine
 - (C) Ibuprofen
 - (D) Naproxen
 - (E) Probenecid

| | |
|--------------------|-----|
| Adenine | (A) |
| Aspirin | (B) |
| Colchicine | (C) |
| Hydroxychloroquine | (D) |
| Probenecid | (E) |

التهابات 9-10. حضرت امرأة عمرها 54 عاماً بأعراض وعلامات تتوافق مع التهاب مفاصل روماتي. اتخذ الطبيب للمعالجة البدئية بالـ NSAIDs.

9. ما هي الميزات التالية عند المريض التي تجعل من الممكن استعمال Celecoxib في معالجة التهاب مفاصلها؟

- (A) قصة ملحق شديد بعد المعالجة بمضاد ستافيلوكوكي
(B) قصة تقرص
(C) قصة داء قرحي هضمي
(D) قصة بدء مفاجئ لتشنج قصبي بعد المعالجة بالأسبرين
(E) قصة داء سكري نوع II

10. على الرغم من عدم السيطرة بشكل كلي على المرض لدى المريضة بالـ NSAIDs والميثوتراتيكازات لبعض الوقت، فإن أعراضها بدء تسوء وأشارت الدراسات الشعاعية للتهتك لتتطلب متناول في العديد من مفاصل الأصابع. تم اعتبار المعالجة بدواء جديد من الخط العلاجي التالي لالتهامي المفاصل الالتهابي. هذا الدواء متوفر فقط كمستحضر للحقن العضلي. واثبة تأثيره كمضاد للالتهاب هو معاكسة العامل المنظم للوزن.

يمكن اعتبار الدواء أنه:

- Cyclosporine (A)
Etanercept (B)
Pencicillamine (C)
Phenybutazone (D)
Sulfasalazine (E)

الأجوبة

1. يزيد الأسبرين بشكل واضح الميل للزفك (بتأثيراته المضاد للتصفيحات). - الجواب (D).
2. يثبط البروتينسيد، عند امتصاص حمض البولي في الأنثروب البولي الشرب، يحدث كأد من إقرار وعود امتصاص الحمض الضعيفة في الأنثروب القوي، ليس في غرقة هائلة. - الجواب (D).
3. يترافق التشمم بالسائيبيلات بفرط الحرارة، ليس حموة حرارة، بسبب أن الدواء يسبب أكسدة فوسفورية غير مقترنة ينجم عنها ازدياد الاستقلاب. - الجواب (B).
4. تتجمد عسرة الطمخ البدئية عن فرط إنتاج البروستاغلاندين بـ COX-2. مثبطات السيكلوكسيجيناز من NSAIDs تكون ذات تأثير كبير في تخفيف الأعراض أكثر من المسكنات الأخرى، Colchicine، الذي ليس مسكناً وهو مضاد للالتهاب الوحيد في التقرص وحسن النهر الأبيض المتوسط، سوف لن يستعمل مطلقاً في هذه الحالة. - الجواب (B).
5. الميثوتراتيكازات، حمض ضعيف، يعتمد على الإفراز الأنبوبي الفعال في الأنثروب القوي ليخرج بشكل كاف، يتنافس البروتينسيد مع الميثوتراتيكازات للارتباط، بالتناقل في الأنثروب القوي ولذلك ينقص من نسبة تصفية الميثوتراتيكازات. - الجواب (E).
6. يمتلك الـ Celecoxib تأثيرات NSAID نموذجية، فهو يثبط زمن الشفء ويمكن أن يضعف وظيفة الكلية خاصة عند المرضى الذي لديهم مرض كلوي سابق، الكيتوزولك غير متوفر بون وصفة طبية (OTC)، ويستعمل بشكل رئيس كمادة للحقن التالي في تغيير الألم. خاصة معالجة المرضى بعد العمل الجراحي. - الجواب (D).
7. يمتلك الأنثروميتاسين والكولثيسين فعالية متشابهة في معالجة التقرص الحاد، الكولثيسين الآن أكثر استعمالاً لأن يستعمل في المعالجة الزمنية لتوسيع من الهيميات الأخرى. الأنثروميتاسين أكثر احتمالاً، ليس أقل. أن يجر زرف هضمي مفاجئ وقصير. كلية حدد. الكولثيسين يجرعته المستعملة في معالجة التقرص الحاد بسبب بشكل متواتر إسهال هلم. - الجواب (B).
8. الكوليبريتول الدواء الوحيد المكون الذي ينقص إنتاج حمض البولي، البروتينسيد يزيد أطراح حمض المول، الكولثيسين وهيدروكسي كلوريكين لا يؤثران على استقلاب حمض المول، يبطئ الأسبرين فعلياً من الإفراز البولي لحمض البولي ويرفع مستويات حمض البولي في الدم، ويجب أن لا يستعمل في التقرص. - الجواب (A).
9. Celecoxib هو مثقل اصطناعي COX-2 ويمتاز عن NSAIDs غير الانتقائية بنقص سمية الهضمية. ويستعمل عند المرضى الذي يحتاجون لـ NSAIDs ولكن لديهم خطورة كبيرة الدية الهضمية، مثل هؤلاء المرضى الذي لديهم قصة داء قرحي، Celecoxib هو مستطابيد، لذلك يجب تناوبه عند المرضى الذي

تحسن لتسليطاتها، يشبه كذلك جميع NSAIDs حيث يجب عدم استعماله عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية تجاه الأسبرين، ولا يقدم الـ Celecoxib أي ميزة عن باقي الـ NSAIDs عند المرضى المصابين بالتهرس أو السكري. الجواب (C).

10. Etanercept هو بروتين مثاقب حيث يرتبط بالعامل المتحرر الورمي ويمنع تأثيراته هذا العامل الانتهابية. الجواب (B).

جواب المهارة الحفظية: الأفيونات

(انظر الفصل 31)

1. المورفين هو الدواء الرئيس من الأفيونات الشوية. Meperidine هو الدواء المتفابر المستعمل بشكل شائع كمسكن؛ Methadone مقلد قوي يستعمل بهرأع الصيانة عند مرضى المدمنين على الأفيونات.
2. hydrocodone و Oxycodone هي مقلدات معتدلة، بينما الـ propoxyphene هو مقلد ضعيف.
3. يحدث الإمساك والتركيز بالجرعات العلاجية، يجب تدبير الإمساك بالمليينات البرازية، الجرعات المفرطة من الأفيونات تسبب الحذقة الدبوسية، السبات وتثبيط تنفسي.
3. Naloxone، معاكس لمستقبل الأفيوني غير أصلي، وهو الترياق في حال فرط الجرعة الأفيونية.

الجزء VII : أدوية الغدد الصم

37 الهرمونات الغنامية ما تحت المقامية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف هرمونات التخماني الأستروجية وتأثيراتها،
- وصف هرمونات التخماني الخفيفة وتأثيراتها،
- وصف الأدوية الرئيسية المتعلقة كبداية الهرمونات ما بعد انقطاع الطمث،
- تسعة الأدوية المستخدمة في معالجة ضخامة الثدييات،
- فرط البروستاتين،

...مستحق

تركيب القذرة التخلّافية وما تحت المهاد العديد من الهرمونات التي يتألف الغدد الأدرية والأنسجة الموجودة في الجسم. تتلخص هرمونات ما تحت المهاد (تسمى الهرمونات الخسرة [1]) في هرمونات النضج الجنسي الأنثوي، تتلخص هرمونات ما تحت المهاد الهرمونات الذكرية (تسمى الهرمونات الذكرية) في هرمون التستوستيرون والهرمون الذي يفرز من الغدة النخامية، حيث تتطور منها إلى النورالين. عصبية الهرمونات الأكثر أهمية ومواقع التأثير في الإنسان (1-37). في هذه العوامل الفيزيائية التي تلعب دوراً هاماً في تنظيم الهرمونات (الهرمونات) (1-37).

© 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Internal Medicine* 255: 111–118

[illegible]

1. *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud.

هرمونا ما تحت المهاد

A. الهرمون المحرر لهرمون النمو (GHRH): يتألف من عدة ببتيدات كبيرة ذات فعالية GHRH، ويتوفر نوعين للاستعمال السريري من الببتيدات التركيبية القصيرة لها فعالية مشابهة لـ GHRH. تسبب هذه الببتيدات عند الأشخاص زيادة سريعة في مستويات هرمون النمو البالاسمية، وتستعمل بشكل رئيس لتقييم أسباب نقص هرمون النمو.

B. السوماتوستاتين (الهرمون المثبط لتحرر السوماتوتروفيين) (SRIF): هو عبارة عن عديد الببتيد مؤلف من 14 حمض أميني، يتواجد في البكرياس وأجزاء أخرى من السبيل الهضمي بالإضافة للحملة المصبية المركزية. يثبط هرمون النمو بالإضافة لتنشيطه تحرر TSH والغلوكاغون والأنسولين والفاستين. لا يعتبر السوماتوستاتين ذو فائدة سريرية بسبب قصر فترة تأثيره. Octreotide، عبارة عن مشابه للسوماتوستاتين مؤلف من ثمانية ببتيدات تركيبية ويملك فترة تأثير أطول، ويستخدم في معالجة ضخامة الشهايات والكتارسينويد وأورام الناسترين والأورام المفرزة للغلوكاغون وأورام الغدة الأخرى. يجب أن يعطى Octreotide النظامي حقناً تحت الجلد 2-4 مرات باليوم. ولقد تبين أن إعطاء النظامي لفترة محدودة مفيد وجيد التحمل. يوصف أيضاً حقناً ضمن العضل كل أربع أسابيع في حال المعالجة طويلة الأمد.

C. الهرمون المحرر للحالة الترفيقية (ثيروترين TRH): يتألف من ثلاثة ببتيدات، يثبط تحرر الحالة الترفيقية من النخامس الأمامية. يزيد TRH إفراز البرولاكتين ولكن ليس له تأثير على تحرر هرمون النمو.

D. الهرمون المحرر للحالة القشرية (CRH): يتألف من 14 حمض أميني، يثبط إفراز كلاً من ACTH والببتا الثوروفين (a closely related peptide) من النخامس الأمامية. يمكن استعماله في تشخيص شذوذات إفراز الحالة القشرية (ACTH) لأن إفراز ACTH من قبل الأورام غير الغناخية (مثل الرئة) نادراً ما يستجيب لـ CRH، بينما يزداد إفراز النخامس في داء كوشينغ بعد التثبيط بـ CRH.

E. الهرمون المحرر لحالات الأفتاد (LHRH or GnRH): يتألف من عشرة ببتيدات، ويعتبر leuprolide مركب غير ببتيدي يملك فعالية مشابهة لـ GnRH. إذا أعطي على شكل جرعات متقطعة (سبالات) تشبه الدورة الفيزيولوجية فإنه يثبط تحرر حالات الأفتاد. على العكس من ذلك فإن إعطائه المتواصل يسبب تثبيط تحرر حالات الأفتاد، ويحدث ما يسمى بالإخصاء الطبي. يستعمل GnRH في التشخيص والعلاج (عندما يعطى بشكل متقطع) لحالات قصور الأفتاد عند الذكور والإناث. تستعمل العديد من مشابهات GnRH مثل (busarelin, goserelin, nafareline, leuprolide) لتثبيط إفراز حالات الأفتاد (إعطائها متواصل) عند مرضى كارسينوما البروستات، وأورام أخرى حساسة للستيرويدات القشرية، والبلوغ المبكر، وإكتئاب بطانة الرحم. تستعمل أيضاً معدلات GnRH لتثبيط تحرر حالات الأفتاد داخلية المنشأ عند النساء اللواتي يخضعن لتعريض الإباضة المنسبوبة وفي مساعدة الإنجاب (الإخصاب الأنوبيسي). Ganirelix، معاكس جديد لـ GnRH يستعمل للوقاية من الزيادة المفاجئة والمكررة لهرمون (LH) اللوتيني خلال تحريض الإباضة المنسبوبة.

F. الهرمون المثبط للبرولاكتين (Dopamine, PIH): يعتبر الدوبامين مثبط فيزيولوجي لتحرر البرولاكتين، ولكن بسبب تأثيراته المحيطة والحاجة لإعطائه عن طريق الخلال، فلا يعتبر مفيداً في السيطرة على إفراز البرولاكتين، لذا يستعمل bromocriptine ومشتقات الأروغوت النموية الأخرى (calpergoline pergolide) لإلتقاط إفراز البرولاكتين سواء من الغدة القشرية أو من أورام النخامس.

عبارة جاذبية، الأوعية المسببة لفرط برولاكتين الدم
(انظر الفصل 29)

إن 25% من النساء المصابات بالتمك لديهن فرط إفراز برولاكتين الدم، الذي يسبب سيلان الطيب، تدور دهم التملك أو غيابه، عقم (متلازمة سيلان الحليب المتكدم). بينما تعتبر الأورام المفرزة للبرولاكتين أكثر الأسباب شيوعاً لفرط برولاكتين الدم. وقد تنجم أيضاً عن بعض الأدوية التي تتدخل في ضبط تحرر البرولاكتين. 1. ما هي أنواع الأفعال الفارماكولوجية التي من شأنها حدوثها نتيجة فرط برولاكتين الدم؟ 2. تسمية عدة أدوية تمتلك هذه التأثيرات الفارماكولوجية.

الأوعية مزبوبة في آخر هذا الفصل.

هرمونات الغدة النخامية

- A. هرمون النمو (GH) المونوتروپين: يتواجد شكل هرمون النمو بنقطة ثابتة GH DNA: Somatropin وال Somatrem (وهو عبارة عن سوماتوتروپين مضاف إليه المثبطين). تشير هذه المركبات مفيدة في معالجة نقص هرمون النمو عند الأطفال والكهول. وغالباً ما تؤدي المعالجة بهرمون النمو عند الإناث المصابات بمتلازمة ترنر (Turner syndrome) لزيادة الطول النهائي لديهن. وكذلك المعالجة بهذا الهرمون تحسن النمو عند الأطفال الذين لديهم فشل في النمو الناجم قصور كلية مزمن أو نخاع بال HIV وكذلك يمتلك GH فعالية في معالجة الكهول المصابون بالإنهز الشراقي مع الضغط والوهن. يستعمل هرمون النمو لتبقي المشايخ عند المشاية لتحسين إنتاج الحليب.
- B. هرمون الحانة الدرقية (TSH): يزيد هذا الهرمون العديد الببتيد من النشاط اليومي في مستوى الخلايا الدرقية ويزيد كذلك من إنتاج الهرمونات الدرقية. استعمال TSH كوسيلة تشخيصية للتمييز ما بين قصور الغدة الدرقية والبشرى والمثالي.
- C. الحانة القشرية الكظرية (ACTH): وهي عبارة عن ببتيد يتشكل من سلسلة ببتيدية، قشرية ميلانية. وهذه السلسلة تشتمل مصدر للهرمون الحات للخلايا الصباغية (الميلانين)، وللبشاشات الشروغين، والميلانين. يستعمل ACTH المشابه التركيبي لـ ACTH لأغراض تشخيصية عند مرضى اضطراب إنتاج الهرمونات القشرية.
- D. الهرمونية (FSH): وهو عبارة عن بروتين سكري يتكون الأمشاج وتطور الأجنة عند المرأة وبنيته تشكل الحيوانات المنوية عند الرجل. والمستحضر المستخدم عادة هو Urofollitropin المستخرج من بول المرأة بعد سن اليأس.
- E. الحانة اللوتينية (LH): تشير السلسلة الرئيس لإنتاج الهرمونات القشرية، عند المرأة، ينظم LH تطور الأجنة وحدوث الإباضة. لا يوجد مستحضر نشي له LH قيد الاستخدام. ويستعمل كبديل عنه الهرمون القشري المشيمي البشري (HCG) الذي يمتلك بنية مماثلة تماماً لـ LH في معالجة قصور لقاحد عند الرجال النساء وكذلك يستعمل كحز مساعداً في الإباضة وفي البرامج التنشيطية للأخصاب.
- F. Menotropins: وهو عبارة عن الموجهة القشرية البشري التي سن اليأس. ويضاف من LH وFSH، وموجود في بول المرأة بعد سن اليأس. ويستعمل هذا المستحضر مشاركة مع HCG في معالجة قصور الأضداد وفي تحريض الإباضة المنسجمة وفي البرامج التنشيطية للأخصاب.
- G. البروتكتين: عبارة عن بروتين غلوكوني مسؤول عن إفراز الحليب، ر' يستعمل في المعالجة.

هرمونات الغدة النخالية الخلفية

- A. الأكسيتوسين: عبارة عن ببتيد الببتيد يتم اصطناعه في الثويات جيب (البطينة ما تحت) الهادية وينقل عبر مجرى الخلايا إلى النخاع الخلفية، حيث يتم تحرره هذا الببتيد إلى الدوران. بينه الأكسيتوسين تقلص الرحم ويستعمل أساساً عن طريق الوريد لتحريض وتقوية الخاض. ويسبب قدرته على إحداث تقلص في العضلات المساء في الخلايا العضلية - الظهارية لغدة الثدي، فإنه يستعمل عند النساء المرضعات كإشارة أنفي لتحريض إفراز الحليب من الثدي.
- B. الفازوبرسين (الهرمون المضاد للإدران ADH): يترك في الثويات فوق البصرية لما تحت المساء ويتم يحور إلى النخاع الخلفية. كما ذكر في القسم 15، يؤثر الفازوبرسين على مستقبلات V₁ ويزيد تركيبه ويدخل الآلية المائية بالية معتمدة على الـ cAMP، مما ينجم عنه زيادة نفوذية الماء على مستوى الأنابيب الجامعة للكلى وهذا بدوره يسمح بعود امتصاص الماء على مستوى الخلايا البولية المقربة التي، مما يسبب تأثير مضاد للإدران. يست الفازوبرسين أيضاً تقلص في العضلات المساء (كما تأثير على V₁)، Demopressin، مقددا للتأنيق للتأنيق ويزيد على مستوى مستقبلات V₁ ويستعمل في معالجة الداء السكري النخاع.

قائمة الأدوية:

بين الجدول 37-2 ملابسات الهرمونات النخاعية وعوامل تستعمل من أجل تأثيراتها على الوظيفة القشرية. النخاعية. قد تم وصف العديد من الهرمونات الطبيعية في الجدول 37-1 التي تستعمل أيضاً كأدوية.

الجدول 37-2: مضادات الهرمونات الذكورية وسوائل تستعمل حسب تأثيراتها على الوظيفية التناسلية القدية.

| الغذاء | تأثيراته | استمالاته السريرية | توصيات |
|---|--------------------------------|--|--|
| Samatropin | هرمون بزل | فشل التناسل | بروتينات تركيبة تشبهية semazen بمعدل وطيفة ميثوكلين إضافية |
| Ornithide | مضاد الهرمون تستوستين | استمالات عديدة للتشخيص الإفراز البولي | مدة تأثير أطول من السوماتوستاتين الطبيعي. |
| Cotynopren | مضاد لـ ACTH بنية فشل الكظر | تدليل على السوماتوستات السريرية | شاك من 24-1 حمض أمين غل شعلة لـ ACTH |
| Leuprolide Goserin nafarelin | مضادات لـ GnRH | الغنى والسرطان | تبيد الأضداد عند إعطائها للتطعيم وتحسب الأضداد عند إعطائها المتواصل. |
| Gonirelix | مضاد لـ GnRH | الغنى | يشكل تحور LH مباشرة - |
| Urofollitropin | بمعدل فعالية مشابهة لـ FSH | الغنى | معتزل من بول المرأة |
| HCG | فعالية مشابهة لـ LH | الغنى | معتزل من بول المرأة |
| Menotropins | فعالية LH و FSH | الغنى | معتزل من بول المرأة |
| Bromocriptine Pergolide Cabergoline | تشبه تحور الدولاكتين | توقف ميلان الحليب | تقويادات الأوسوت (مستحقات) ذات فعالية معتدل لدوبايمين. |
| Desmopressin | مضاد للهرمون المضاد للإدرار | البيلة التنسية التناسلية | مقتل لمستقبلات V ₂ مدة تأثيره أطول من الفازوبرسين (ADH) |

الأسئلة

توجيهات: المبررات المرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو بإتمام المبررات في نهاية النص. اختر واحد من

الأجوبة المرفقة أو أتمم العبارة التي تليها الأفضل في كل حالة:

- أي من المركبات التالية ليس هرموناً؟
 (A) Bromocriptine
 (B) Samatropin
 (C) Somatropin
 (D) Thyroxine
 (E) Vasopressin
- امراة عمرها 29 عاماً، كانت بالأسبوع 4 من الحمل، قبلت في قسم الغدد لمدة 12 ساعة. على الرغم من أن التقلصات الرحمية كانت قوية ومستتمة، كان لديها نقص قوة الدفع خلال الساعة الماضية. أي من الأدوية يمكن إعطاؤها لتسهيل عملية المخاض عندها؟
 (A) Dopamine
 (B) Leuprolide
 (C) Oxytocin
 (D) Prolactin
 (E) Vasopressin
- أي من هذه الهرمونات لا تتركب في منطقة ما تحت المهاد؟
 (A) الهرمون المحرض للتشبيخ الكظري (CRH)
 (B) الهرمون الغوتيتشي (LH)
 (C) الأستريوسين
 (D) الهرمون المحرض للحلقة الدرقية (TRH)
 (E) الفازوبرسين
- منافذ اختلاف هام ما بين Leuprolide والدواء الجديد Gonirelix يهو:
 (A) يمكن إعطاؤها عن طريق الغنى
 (B) يستعمل لوحده لعود الإخصاب عند الرجال والنساء المسنين بتصوير الأضداد
 (C) ينقص مباشرة إفراز خلايا الأضداد

- (D) يتبع بشكل بدئي النخاعي على إنتاج FSH و LH
(E) يجب أن يعطى بشكل متقطع
٦. تلحق امرأة من العمر 27 عاماً، لتبدأ انقطاع طمثها، عقم، وسيلان حليب حولت بدواء أدى إلى عود الإباضة والطمث بنجاح. سؤلت المرأة قبل إعطاء الدواء حول أية مشاكل صحية عقلية سابقة، وكانت لا تعاني منها. أصبحت أن تتناول الدواء «عقوباً» من الشك أن يكون الدواء الذي تستعمل لمعالجة هذه المريضة:
- (A) Bromocriptine
(B) Desmopressin
(C) حالات الأختار
(D) Leuprolide
(E) Octreotide
٦. من هو الأقل احتمالاً أن يعالج بالـ Somatropin؟
- (A) بقرة عمرها 3 سنوات في مزرعة ألبان
(B) فتاة عمرها 4 سنوات ذات طابع مورشي نوع XO
(C) طفل عمره 4 سنوات مصاب بتشمير كلية مزمن وتقص في النمو
(D) قصبي عمره 10 سنوات مصاب بسنخات وتنفذ
(E) مريض عمره 37 عام مصاب بالإنفلز طولته 180 سم ووزنه 52 كغ
٧. تعتبر الهرمونات التالية مفيدة في تشخيص نقص الإفراز الخدي:
- (A) CRH (الهرمون المحرر للعانة القشرية الكظرية)
(B) Cosyntropin
(C) الهرمون المحرر لحالات الأختار (GRH)
(D) الهرمون المحرر للعانة الفرعية (TRH)
(E) جميع ما ذكر أعلاه
٨. رجل عمره 47 عاماً، يعاني من أعراض وعلامات متخامة تهايات. أظهرت الدراسات الشعاعية وجود ورم نخاعي كبير. كان العمل الجراحي مؤثر بشكل جزئي في السيطرة على المرض. عند هذه المرحلة المرضية أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تستعمل كمعالجة دوائية:
- (A) Cosyntropin
(B) Resmopressin
(C) Leumolide
(D) Gnatreosine
(E) Somatropin
٩. أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تستعمل في سياق بروتوكول تحريض الإباضة المنضبطة؟
- (A) HCG
(B) Leuprolide
(C) Menotropins
(D) Frenolide
(E) Urofollinopm
١٠. Bromocriptine، كلويد أروغوتي، لا ينتج من قبل الجسم، الجواب هو (A).
١١. يعتبر الكسينوسين الدواء الوحيد المتيه بشكل محدد تقاضات الرحم الجواب هو (C).
١٢. يتكون الهرمون التهايتي في النخاس الأمامية، الجواب هو (B).
١٣. Leuprolide مثقل للمستقبلات GnRH، بينما Z Ganirelix هو مناكس، وكلا الدوائين يستعملان لتثبيط تحريض حالات الأختار، يعمل Z ganirelix مباشرة بينما Leuprolide يعمل بعد حوالي أسبوع من استعماله فاعليته، الجواب هو (C).
١٤. البروموكريتين، مثقل لمستقبلات الدوايين، ويستعمل لمعالجة متلازمة سيلان الحليب وانقطاع الطمث، التي يتبع عنها عدم إفراز الحليب، سبب التغيرات الدوائية الأيضية الدوائية، يجب عدم استعمال الدواء عند أي من الذي اكاديم خاصة معناه شخصية أو أخرى من الأمراض الخصامية النفسية، الجواب (A).
١٥. البروماتوتروبي، هرمون النمو البشري، يعرض في الغم عند الأطفال المصابين بمتلازمة حالات ترين (نوي الطابع الجنسي XO)، أو المعانين تشمير الكلية الزم، ويساعد أيضاً التغلب عن مظاهر الوهن والضعف عند مرضى الإيدز، يعرض هرمون النمو البشري (إفراز الحليب عند البشر، ولا يعبر هرمون النمو مناسباً لمعالجة قصبي المصاب بتعدد بيلات وسهاف، الذي يعتبر شكلاً عرضياً لداء السكري، الجواب هو (D).

الإجابات

7. جميعها صحيحة، السواب هو (E).
8. Osetronide مشابه السيروتونستاتين، يمتلك بعض التفاعلية في إقحام الإفران الزائد من هرمون التسم المسؤول عن حدوث شغاسة النهايات، الجواب هو (D).
9. في تحريض الإباضة المضبوط، توجيه الخطأ إلى تثبيط الإباضة داخلية المنشأ بإعطاء مقلدات GnRH، لإحداث فرط تنبيه جديبي بإعطاء أدوية تمتلك فعالية LH و FSH، ومن ثم تحريض الإباضة بإعطاء HCG. الدواء الوحيد الذي لا يمتلك دوراً في هذه الآلية هو مقلد مستقبلات الدوبامين Pergelide الجواب هو (D).

إجابات الممارسة الحفظية: أدوية تسبب فرط إفراز السيروتونين
(النظر الفصل 29)

1. أدوية تحصر مستقبلات الدوبامين، تستطيع أن تسبب فرط إفراز السيروتونين من خلال حصر التأثيرات التنشيطية للدوبامين الداخلي المنشأ على الخلايا الخاغمية التي تحرر السيروتونين، وهناك أدوية قد تسبب فرط إفراز السيروتونين الدم وتلك من خلال إحداثها للتشويش أو نفاذ النورونات المركزية من الوسائط العصبية الأمينية واستعمال أدوية تثبط آلية تأثير الدوبامين ما تحت المهاد.
2. تعتبر الأدوية المضادة للشهان الأقدم (مثال فينوتيازين، هالوبيريدول)، مع تأثيراتها الحاصرة لمستقبلات الدوبامين -2 هي الأكثر احتمالاً لإحداثها فرط برولاكتين الدم الدوائى المنشأ (انظر القسم 29). هذه التأثيرات غير المرفوعة نادرة الحدوث باستعمال الأدوية المضادة للشهان الحديثة (مثال Olanzapine)، المرزوين يمكن أن يسبب فرط برولاكتين الدم عن طريق تثبيط مخازن الدوبامين من النورونات المركزية، الأدوية أو المجموعات الدوائية التي تسبب فرط برولاكتين الدم بآليات غير واضحة تماماً تضم: (تضم الميتل دوبا) (خافض الضغط الشرياني)، الأمفيتامين، مضادات الكآبة الثلاثية الحلقة وغيرها من مضادات الكآبة والإهونات.

أدوية الدرق ومضادات الدرق

الأهداف:

يجب أن تكون قادر على:

- * تدوين الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة قصور الدرق
- * تدوين الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة نشاط الدرق ومقارنة بدء ومدة التأثير لكل منها.
- * رسم تقريبي لتسبيل الكيمائي الحيوي لتكوين وتحدد الهرمون الدرقي والإشارة إلى مواقع تأثيرها الأدرية المضادة للدرق.
- * وصف المظاهر السريرية الرئيسية للثيروكسين والأدوية المضادة للدرق.



الشكل 33-1: تصنيف الأدوية حسب دورها في هذا الفصل.

مقا هيم:

تفرز الغدة الدرقية نوعين من الهرمونات: جميعها أمينية تحتوي على اليود (الثيروكسين وثري يودوثيرونيون) وبمبيدات (كالسيتونين). يمتلك كلاً من الثيروكسين وثري يودوثيرونيون تأثيرات عامة على النمو والتطور والاستقلاب. بينما يعتبر الكالسيتونين هاماً في عملية استقلاب الكالسيوم وقد تم مناقشته في الفصل 41. يصف هذا الفصل الأدوية المستعملة في قصور الدرق وفي نشاط الدرق.

الهرمونات الدرقية:

A. تركيب ونقل الهرمونات الدرقية: تفرز الدرق نوعين من الهرمونات الدرقية على اليود: ثري يودوثيرونيون (T₃) والثيروكسين (T₄). يمثل اليود ضروري لتركيب هذه الجزيئات ويتم الحصول عليه من الطعام ومن مستحضرات اليود. عملية التقاط اليود عملية فعالة ويتركز اليود بكثافة عالية في الغدة الدرقية، يتعرض كلاً من الثيرونيون الشاملة الثيرونيوية والثيروفلويونين للوفرة في الغدة الدرقية ليشكلا الثيرونيون أحادي اليود (MIT) أو الثيرونيون ثنائي اليود (DIT). يتشكل الثيروكسين من اتحاد جزيئين من الـ DIT، بينما ثري يودوثيرونيون (T₃) يحتوي على جزيئة MIT وجزيئة DIT، يتحرر بعض من T₃ من الدرق ولكن T₄ الموجود في الدوران فإنه يشكل من ثلث اليود من الـ T₄ على مستوى الأنسجة، بعد تحررها من الدرق، يرتبط كلاً من T₃ و T₄ مع الغلوبولين الرابط للثيروكسين وهو البروتين الناقل في الدم.

تعتبر وظيفة الدرق متضمنة وذلك تحت تأثير الحالة الدرقية المتغيرة من الشخص ويتوافر اليود. إن ارتفاع مستوى الهرمون الدرقي يثبط تطور الحالة الدرقية، ومعدلاً لتقييم راجع سلبي للغدة النخامية. في داء كرفلر، تحدد الخلايا المعفاة غلوبولين مخاضع منه للدرق (TSH) يسمى أيضاً الأضداد المنبهة لمستقبلات (TSH) فتتسبب تضخم درقي، بحيث أن هذه الخلايا المعفاة لا تتجهب إلى تقييم راجع سلبي.

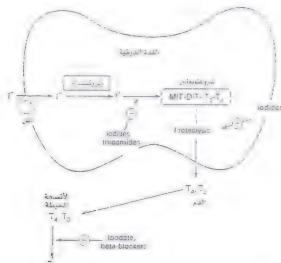
فإن التراكيز المعوية للهرمون الدرقي ربما تصبح عالية جداً. تثبط تراكيز اليود العالية أكثر من المستوى الطبيعي بوفرة الثيرونيون، ويؤثر هذا التأثير مفيداً في معالجة أمراض الدرق. بينما تنجم عن عدم كفاية اليود الوارد مضاعفة في الغدة الدرقية (جذوة).

B. أفعال تأثير الثيروكسين وثري يودوثيرونيون: T₄ أقوى عشرة مرات من T₃، حيث يتحول T₄ إلى T₃ في الخلايا الهدف، الكبد، الكلى، وغالبية أنسجة T₄ هي الدوران وربما تكون ناجمة عن T₃.

يرتبط الهرمون الدرقي مع مستقبلاته على مستوى النواة ويسيطر على مورثات مسؤولة عن الجوانب الاستقلابية. تتواجد مستقبلات T₄ على شكلين ألفا وبيتا أحادية التسبيغ، عندما تتقبل مستقبلات T₄ و T₃ هيم اتحاد التسبيغات الأحادية α و β لتشكل αα و ββ أو αβ الشائبة، يرتبط التركيب الشائبة αβ مع DNA لتؤثر المسؤولة عن تركيب RNA التي تحمل بروتينات بؤنة لتتسبب تضخمها أفعال الهرمونات الدرقية.

تختلف البروتينات التي يتم تركيبها تحت إشراف T اعتماداً على نوع التسبيج المؤثر فيه، فتشمل هذه البروتينات الـ Na⁺/K⁺ ATPase، بروتينات قلوية نوعية من المضللات النساء والقلب، والألبيومينات المسؤولة عن استقلاب النسم وميكبات هامة في تطوير النعاع، إلخ. ربما يرتبط T₄ أيضاً تأثيرات بؤسية مستقبلات

1. تأثيرات الهرمون الدرقي: تمتلك أدوية الدرق التأثيرات الآتية على مستوى الأعضاء والتي تشمل النمو والتطور لتجعله العصبية، الهيكلية والخصال الشائبة والسيطرة على استقلاب النسم، والكربوهيدرات، البروتينات والليبيدات، يلخص الجدول 33-1 نتائج زيادة فعالية الدرق (الاستسماج الدرقي) وقصور الدرق (الافتقار العاطفية).



الشكل 2-33: يبين أماكن تأثير الأدوية المضادة للدرق. ¹²³I: شاردة اليود (iodide). ¹³¹I: عنصر اليود، اليود المشع (غير مشع بالتشكل) الذي يخرب الغدة الدرقية من خلال الإشعاع.

إن إعطاء جرعة كبيرة من PTU يشعل تحول T_4 إلى T_3 ، إن الـ PTU أقل الـ Methimazole في قدرته ليعور المشيمة بوجوده في حليب المرضع، ويجب أن يستعمل بحذر عند المرأة الحامل والمرضع، تشمل التأثيرات السمية الدخاخات حفرية (شائعة) وتفاعلات مناعية شديدة (نادرة) مثل التهاب الأوعية، نقص بروثرومين، وقد الحبريات، هذه التأثيرات عادة قابل للعكس.

B. أملاح اليود: تُهبط أملاح اليود بؤنة الثيروزيين وتحور الهرمون الدرقي (الشكل 2-38)، تنقص هذه الأملاح أيضاً حجم وتزوية الغدة الدرقية مغرقة التصنع، وبما أن أملاح اليود تُهبط تحور وتركيب الهرمون الدرقي فإن بدء تأثيرها يكون سريعاً خلال 2-7 أيام، ولكن هذه التأثيرات عابرة، حيث تنجو الغدة الدرقية من ضمير اليود بعد عدة أسابيع من العلاج، تستعمل أملاح اليود في تدوير العاصفة الدرقية «الانسمام الدرقي الشديد» وتحضير المرضى للعمل الجراحي، الأشكال المعتادة المستعملة من هذا الدواء هو محلول لوقول (poussium iodide and iodine) والمحاليل المشعة من يود اليوتاسيوم.

C. اليود المشع: ¹³¹I ويتركز في الغدة الدرقية وهو يمتص بآلية كبيرة جداً للتبليغ الدرقي لذلك فإن إعطاء جرعة كبيرة منه تثلث التصنع الدرقي دون أن تؤثر في الأنسجة الأخرى، يمثّل اليود المشع الـ Thiomides وأملاح اليود بأن إعطاء جرعة مؤثرة منه تسبب شفاء تام من الانسمام الدرقي دون الحاجة للجراحة، يجب أن لا يستعمل ¹³¹I عند النساء الحوامل والمرضعات.

D. الثيبان الشعاعين اليودين الوسطي (Iodate): يثبط الثيبان الشعاعين اليودين الوسطي (Iodate) بشكل فعال تحول T_4 إلى T_3 عن طريق أنزيم 5'-diiodinase في الكبد والكلى والأنسجة المحيطية الأخرى (الشكل 2-38)، إن تثبيطه لتحور الهرمون الدرقي وبما ينسد دوراً في آلية تأثيره، لقد أثبت أن الـ Iodate مفيد جداً في قدرته على إقراض تراكيز T_3 بسرعة في حالة الانسمام الدرقي.

E. أدوية أخرى: هناك أدوية أخرى تستعمل في معالجة الانسمام الدرقي تشمل جاحدرات ساء، البيروبرولول أيضاً يثبط أنزيم 5'-diiodinase، وهذه العوامل مفيدة بشكل خاص في السيطرة على تسرع القلب والاضطرابات القلبية الأخرى التي تشاهد في سياق الانسمام الدرقي.

قائمة الأدوية:

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذه المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الأساسية الأصلية بشكل مفصل، والعوامل الهامة الأخرى يجب أن تميز انتماؤها إلى المجموعة الدوائية.

| المجموعة الدوائية | الأدوية الأساسية | عوامل أخرى هامة |
|-------------------|--|-----------------|
| هرمونات الدرق | الثيروكسين (T ₄)، ل-تري يودوثيرونيين (T ₃) | |
| مضادات الدرق | بروبيل ثيوراسيل، أملاح اليود، I ¹³¹ iodate | Metimazole |
| مشتقات | Propylthiouracil | |

الأسئلة

التوجيهات: إن كلاً من العبارات المرقمة أو غير تامة من هذا القسم تتبع بأجوبة أو بجمل متعمقة للبيانات. اختر واحد من الأجوبة أو الجملة المتعمدة التي تكون الأفضل لكل حالة.

الاضطرابات (3-4) امرأة تبلغ من العمر 24 عام وجد لديها انسداد درقي، تبدو بحالة جيدة، وقد قرر وضعها على معالجة متعادلة للدرق

1. تستعمل الأدوية الآتية أدناه في معالجة الانسداد الدرقي عند المرأة ما عدا:

- (A) Methimazole
- (B) Potassium Iodide
- (C) Propylthiouracil
- (D) Radioactive Iodide
- (E) Thyroglobulin

2. أقل التأثيرات السمية الدوائية في هذه الحالة تشمل:

- (A) شاردة اليود: ارتفاع جلدي يشبه العد
- (B) Iodate: ارتفاع جلدي
- (C) ميتيمازول: نقص المناعة
- (D) بروبيث ثيوراسيل: متلازمة شبيهة بالنشب الحامضي
- (E) اليود المشع: آذية شعاعية للمبيضين

3. انقطعت المريضة عن الإشراف الطبي، قبل إعطائها المعالجة الدوائية، ولكنها عادة بعد ستة أشهر وكانت حامل بالشهر الثالث ولديها نقص وزنها مع رجفان واضح ونظم القلب 120/دقيقة. كانت حالة الانسداد الدرقي أسوأ مع ضخامة في الدرق وزيادة نوعية. وقد قرر أن تصلح الاضطراب الدرقي جراحياً، قبل العمل الجراحي يجب أن يتم إنقاص حجم الغدة وانقاص نوعيتها وذلك بإعطاء:

- (A) Iodide
- (B) Iodate
- (C) Propranolol
- (D) Propylthiouracil
- (E) Radioactive Iodide

4. لا تشمل أفعال الثيروكسين الآتي:

- (A) تسرع نظم القلب
- (B) تناقص معدل الرشح الكبلي
- (C) رجفان ناعم في العضلات الهيكلية
- (D) زيادة الشهية
- (E) تسببه استهلاك الأكسجين

5. إعطاء أملاح اليود بجرعات كبيرة تسبب ما يلي عدا:

- (A) نقص حجم الغدة الدرقية
- (B) نقص نوعية الهرمون الدرقي
- (C) نقص تحرر الهرمون الدرقي
- (D) نقص يوتنة الثيروزيين
- (E) ازدياد النشاط ¹³¹I

6. تتسبب أعراض قصور الدرق ما يلي عدا:

- (A) جفاف وتسمك الجلد
- (B) زيادة الشهية

(C) كبر اللبانات وسقوط الأحفان

(D) ثمانس ونوم

(E) بطء نظم القلب

7. عند البدء بالمعالجة بالتيروكسين عند شخص مريض مصاب بقصور درقي مزمن، من الأعراض يمكن البدء بجرعات منخفضة لتفادي الآتي:

(A) جحوظ هيأجي

(B) قصور كلية حاد

(C) انحلال دم

(D) قزح شبه قضي

(E) اختلاجات

توجيهات (الفقرات 8-10): تتألف الأسئلة التصالبية في هذا القسم من قائمة من خمسة احتمالات متبعة بعبارة واحدة مرفقة. اختر الحرف الأكثر مناسبة لكل واحد من العبارات المرفقة. يمكن أن يكون هناك أكثر من احتمال واحد لكل حرف.

(A) و¹¹¹

(B) Iodine

(C) Propionol

(D) Propylthiouracil

(E) Triiodothyronine

8. نقص من التسبب المحيطية عند إعطاء التيوكسين.

9. الثباين الشعاعي الوسطي يفيد أيضاً في الانسداد الدرقي.

10. يستب تراجيع دائم في نشاط الدرقي.

توجيهات (الفقرات 11-13): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. اكتب الأجوبة باختصار (جملة أو جملتين) ثم قارن أجوبتك مع الأجوبة الموجودة في نهاية هذا القسم.

مرلة عمرها 27 عاماً، أرسلت لتقييم مرض الغدة الدرقية، لديها قصة منذ ثلاثة أشهر من عدم التحمل للحرارة، العطش، ترقق، وجفاف، تسرع قلبي ووهن عضلي، لديها نقص وزن على الرغم من زيادة الشهية، وفقدت أكثر من 10 رطلاً قبل مشاهدتها من طبيب العائلة، كانت تأخذ تقويم اليود منذ ثم مشاهدتها من قبل طبيبها وقد تناقصت الأعراض بناءً على ذلك. وقد سمعت حالتها في الشهر الأخير.

أظهر الفحص السريري أن ضغط الدم 90/70 ملم زئبقي، نظم القلب 115/دقيقة مع جحوظ خفيف وضخامة في الغدة الدرقية. أظهرت الفحوص المخبرية ارتفاع في مستوى التيروكسين والرائح الشايط لل T3 والتقاط اليود المشع والأعداد المضادة للميكروومات، وقد وضع تشخيص فرط نشاط درقي مناعي (داء كريفز).

11. ما هو الإجراء العلاجي الذي يجب أن يتخذ في هذه الحالة؟ لماذا أنقصت ثقل اليود التي كانت تؤخذ الأعراض في البداية ثم فقدت تأثيرها فيما بعد؟

12. ما هي فوائد ومخاطر المعالجة الدوائية في فرط نشاط الدرقي؟

13. ما هو العلاج الذي يجب أن يعطى في حالة الماصة الدرقية؟

الإجابات:

- يحتوي التيرونغولون على التيروكسين المرتبط مع البروتين. ولا يستعمل هذا المركب مثلثاً في معالجة الانسداد الدرقي. الجواب هو (E).
- كل التأثيرات السمية المكونة منجملة ما عدا الأذية الشعاعية للعضلات، وذلك لأن اليود يتمت بألفة كبيرة للدرق حيث يمكن إعطاء جرعات كبيرة منه دون أن يؤثر الأنسجة الأخرى. الجواب هو (E).
- تفضل غالباً المعالجة الجراحية في فرط نشاط الدرقي الذي يحدث في سياق العمل لأنه أقل خطورة على الجنين، قبل الاستئصال الجراحي، يجب تحضير الغدة الدرقية كونها تكون مريضة بشدة، وذلك بإعطاء معالجة باليود قصيرة الأمد. تشخص هذه المعالجة من حجم الدرقي ومن نوعيته وتعمل العمل الجراحي أكثر أمناً.

- إن المعالجة باليود لفترة قصيرة موفقة لن تؤدي الجشع، يمكن وصف البروبييل تيوراسيل لمعالجة الانسداد الدرقي الأقل شدة الذي يحدث في سياق الحمل. الجواب هو (A).
4. يزيد الهرمون الدرقي من معدل الترشيح الكبيبي. الجواب هو (B).
5. يمتلك اليود تأثير لتلقيم راجع سلبي على الدرقي وينقص نسبة التقاط اليود. الجواب هو (E).
6. تنقص الشهية في الودعة المخاطية، كما تنقص نسبة الاستقلاب. الجواب هو (B).
7. المريض مصاب بقصور درقي طويل الأمد، خاصة الشكل الخاص بالمسنين، وهو حماس جداً لتأثيرات الثيروكسين المنبهة لوظيفية القلب، يمكن أن تسبب إعطاء جرعات نظامية من الثيروكسين فرط تنبيه للقلب وقصور القلب. الجواب هو (D).
8. يتحول T_4 إلى T_3 في المحيط. الجواب هو (E).
9. إن الـ I_{iodate} عامل تباين شعاعي. الجواب هو (B).
10. إن اليود المشع هو العلاج الطبي الوحيد الذي يسبب تراجع دائم في فعالية الدرقي. الجواب هو (A).
11. إن العلاج الرئيس لداء غريفز هو الجراحة، إن الأدوية المثبطة للدرقي واليود الفعّال شعاعياً بجرعات كافية يؤدي لتخريب الغدة الدرقية. I_{iodate} عبارة عن اليود الحاوي على مادة ببتاين أشعة X- والبروبيروناتول كعناصر ليثا ذات قيمة علاجية في حال الانسداد الدرقي الشديد.
- المعالجة باليود (عادة محلول مشبع بهود البوتاسيوم) تفيد في إنقاص تحرر الهرمون الدرقي وإنقاص توعية الدرقي قبل العمل الجراحي، ولكن في داء كريفز غالباً ما يحدث غياب التأثير المثبط لليود، وإن زيادة وكثرة اليود التي تتم في سياق العلاج ربما تسرع فعلياً من اشتداد المرض.
12. يعتبر اليود المشع هو العلاج المختار عند المرضى البالغين. شمس هذه المعالجة شفاء دائم. (بالواقع، يعتبر قصور الدرقي شائع الحدوث بعد المعالجة، ويشتمل التدبير بإعطاء ليفوثيروكسين كمعالجة مميّزة). لا يوجد إثبات على الرغم من المتابعة لمدة 35 عاماً بأن التعرض لليود المشع يسبب ازدياد في نسبة حدوث الأورام.
- إن الأدوية المضادة للدرقي بما فيها اليود (تم مناقشتها أعلاه) والـ $Thioamides$ والبروبيول تيوراسيل واليوتامازول هما الدوائين الأساسيين في مجموعة الـ $Thioamides$. كل المرضى غالباً يستجيبون لهذه الأدوية، ولكن تحدث مضاعفات مناعية ليست نادرة، وانفعالات جلدية شائعة، نقص الحبيبات، برفقان ركودي. أدوية الغلطة الكبدية والتهاب جلدي. أكثرها توصية غير شائعة.
- يعتبر استئصال الدرقي جراحياً لمعالجة المختارة عند المرضى المصابين بضخامة درقية كبيرة جداً أو متعددة الفصوص، يمالح المرضى قبل العمل الجراحي بالأدوية المضادة للدرقي حتى تعمل للسوية الدرقية، ثم يعطى اليود لمدة أسبوعين قبل الجراحة لإنقاص توعية الغدة الدرقية.
13. إن المرضى المصابين بالتوب الدرقي (العاصفة الدرقية) لديهم أكثر من جهاز مشمول بالإصابة، وخاصة جهاز القلب والأوعية التي يتظاهر بتسرع قلب، اضطراب نظم قلبي، وقصور قلبي شائع الحدوث، فرط فعالية الجملة العصبية الودية والتي تعتبر من الأسباب الرئيسية للتأثيرات القلبية، تتأثر أيضاً الجملة العصبية المركزية وربما تشمل الأعراض إثارة وهذيان وسبات.
- I_{iodate} يبطئ تحويل T_4 إلى T_3 ، فيحد في إنقاص شدة العاصفة الدرقية. ينهد أيضاً إعطاء الأدوية الحالية للودي ويمنش البروبيروناتول الدواء الشائع الاستئصال، يهبط تحرر أي هرمون من الدرقي بإعطاء، ويؤيد الصدوديوم ويؤيد ويتبع بإعطاء، يؤيد أوتوتاسيوم قعوباً، يثبط التركيب بإعطاء الأدوية المضادة للدرقي قعوباً أو عن طريق الحلال عند الضرورة. تشمل أحياناً المستروئيدات القشرية.

39 الستيرويدات القشرية ومعاكساتها

الأهداف:

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الطرق الرئيسة لتركيب الستيرويدات القشرية السكرية.
- تدوين عدة ستروديدات قشرية سكرية واختلاف هذه العوامل عن الهرمون الطبيعي.
- وصف التأثيرات الطبيعية للستيرويدات المعدنية مع وصف لواحد من العوامل التركيبية في هذه المجموعة.
- تدوين الاستطيات التي تشتمل فيها الستيرويدات القشرية السكرية في الاضطرابات الكظرية وغير الكظرية.

مفاهيم:

إن الستيرويدات القشرية عبارة عن هرمونات سترودية تنتج من قشر الكظر، وتتألف من نوعين رئيسين من الناحية الفيزيولوجية والدوائية: (1) الستيرويدات القشرية السكرية، التي تمتلك تأثير هام على الاستقلاب الوسيط، التقيض، الاستجابة المناعية، والالتهابية. (2) الستيرويدات القشرية المعدنية، التي تنظم عود امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم على مستوى الأنبوب الجامع للكلية، هذا الفصل سوف يراجع الستيرويدات القشرية السكرية والمعدنية والمعاكسات الستيرويدات القشرية السكرية (الشكل 39-1).

الستيرويدات القشرية السكرية:

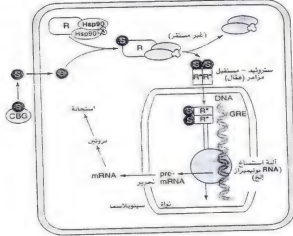
A. آلية التأثير: تسهل الستيرويدات القشرية لدخول الخلية وترتبط مع مستقبلات ستيرولاسية التي تنقلها إلى نوى الخلية. يسهل مركب سترود-مستقبل دخول التعبير عن الجين. لا بدافع من هذا المستعمل الستيرويدات القشرية السكرية (GRE) أو عناصر نوعية للستيرويدات القشرية المعدنية (الشكل 39-2)، هناك استجابات منسجمة نوعية للستيرويدات وذلك بسبب وجود منظمات بروتينية مختلفة لكل نسج. تسيطر على مركب مستقبل - هرمون وبعض جواب نوعي لكل عنصر.

B. التأثيرات المنسجمة والمضوية:

1. تأثيرات استقلابية: تهم استعدادات التوكوز، وكنتيجة لذلك ترفع سكر الدم وتقلل بروتين العضلات،



الشكل 39-1: يجب الأدوية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.



الشكل رقم 39-2: آلية تأثير الستيرويدات القشرية السكرية. يبين هذا الشكل التفاعل بين الستيرويد (S) (مثل كورتيزول) مع مستقبله R، ومن ثم الحوادث المتتالية في الخلية الهدف، بتواجد الستيرويد في الدم مع غلوبولين رابط للستيرويدات القشرية CBG. ولكنه يدخل الخلية على شكل جزيئية حرة. يرتبط المستقبل داخل الخلية مع بروتينات ملبنة تضم بروتين الصدمة الحرارية (Hsp90) (Heat shock protein) والعديد من البروتينات الأخرى، معقدة بالعرف X هي الشكل. عندما يرتبط هذا المستقبل مع جزيئية الستيرويد فتتحور Hsp90 والبروتينات المرتبطة معه. يدخل ستيروئيد - مستقبل داخل النواة على شكل معاكب (مزامر)، فيرتبط مع عنصر الاستجابة الستيرويد القشرية السكرية (GRE) على الجين (الورثة) وينظم التناسخ الجيني بواسطة أنزيم RNA بوليميراز II والعوامل التناسخية المرافقة، فيتم تحرير mRNA وإرساله باتجاه سيتوبلازما من أجل إنتاج البروتين، الذي يشكل الاستجابة الهرمونية النهائية.

- وتتميز إفراز الأندوستروئيد، تنبه حل واستحداث الدم، مع ازدياد ترسب الشحوم من مناطق معينة من الجسم مثل الوجه (الوجه البدرى) والكفتين والظهر (سنام بوقائو).
- تأثيرات تقويضية، تسبب الستيرويدات القشرية الكثيرة تقويض بروتين العضلات، بالإضافة لتسبب الضامة والمفاوية، الشصمية الجذع تحت تأثير التراكيز العالية من هذه الستيرويدات، وتسبب تداخل الغذاء من خلال تأثيراتها التنقيضية على العظام وتثبط النمو عند الأطفال.
- تأثيرات مضطربة للضامة، تثبط الستيرويدات القشرية السكرية بعض الأليات التي تشمل الوسطاء المناعية بتوسط الخلية، خاصة التي تمتد على المفاويات، هذه العوامل سامة للخلايا المفاوية وتعتبر عامل علاجي هام في سرطانات الدم، لا تتدخل الأدوية بالتأثير الطبيعي للمناعة المكتسبة ولكن تؤخر تفاعلات رفض الأعضاء المزروعة عند المرضى.
- تأثيرات مضادة للإلتهاب: تمتلك الستيرويدات القشرية السكرية تأثيرات كبيرة على وظيفة وشروع الكريات البيضاء، تزيد هذه الأدوية من العدلات وتنقص عن المفاويات، الحمضات والأكسيدات والوحيدات، وتثبط هجرة الكريات البيض، تشتمل الأليات الكيميائية الحيوية المستتبطة لهذه التأثيرات الخلوية تحريض تركيب ملبنة للفسفوليباز A₂ (أنظر الفصل 18)، تنقص من mRNA في أنزيم سيكلاكسيجناز 2- (COX-2) وتنقص الاستروليكين 2- و3 (IL-2 وIL-3) وتنقص من المراحل المفضل للتشخيصات (PAF) الذي يعتبر سيوكين مضاد للإلتهاب.
- تأثيرات أخرى: يحتاج للستيرويدات القشرية السكرية مثل الكورتيزول من أجل الإطراح الطبيعي البولي لأي حمض مائية، تملك هذه الستيرويدات أيضاً تأثيرات على الجملة العصبية المركزية. إعطاء جرعات كبيرة منها (خاصة لفترات طويلة) تسبب هذه الأدوية اضطراب سلوك شديد، وتنبه الجرعات الكبيرة الإفراز الحمضي المعدي وتنقص المقاومة للشكل القرحة الهضمية.

C. المستويات القشرية السكرية الهامة،

1. الكورتيزول: يعتبر الكورتيزول الهرمون القشري الرئيسي (هيدروكورتيزون)، ينظم إفرازه الفيزيولوجي بواسطة ACTH ويختطف خلال اليوم (التشم اليومي). يصل لثروته في الصباح، وادنى تركيز له حوالي منتصف الليل، في البلازما، يرتبط 95٪ من الكورتيزول مع الغلوبولين الرابط للمستويات القشرية، عند إعطاء الكورتيزون كدواء، يمتص بشكل جيد من السبيل الهضمي، ويصنع من الكبد وهو ذو فترة قصيرة التأثير مقارنة مع مجموعات المستويات القشرية السكرية التركيبية (جدول 39-1). على الرغم من أنه ذو نفوذية نشيطة عبر الجلد، فإن الكورتيزول يمتص بثبات عبر الجلد والأغشية المخاطية الملتصقة.

تمتلك جزئية الكورتيزول أيضاً قدرة نشيطة ولكنها هامة في احتباس الأملاح (تأثير المستويات القشرية المعدنية)، وهذا يكون سبب عام لارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى المصابين بوزم كظري أو وزم نخاعي مفرد لا ACTH (داء كوشينغ).

2. المستويات القشرية السكرية التركيبية: تعتبر الهام برونيزولون، ومستقلبه الهام برونيزولون، ديكساميثازون والثرينيم سيمولون، أعداد كبيرة منها متوفرة للاستعمال، برونيزون ومستقلبه الهام برونيزولون، ديكساميثازون والثرينيم سيمولون، تحتل خصائصها (مقارنة مع الكورتيزول) بأن نصف عمرها الحيوي أطول ومدة تأثيرها أطول أيضاً، وفترتها على حبيس الملح أقل، وفترتها على إخراج الحواجز النسيجية أفضل عند تطويعها الموضعي (جدول 39-1).

لقد تطورت مستويات قشرية سكرية خاصة للاستعمال عند مرضى الربو والحالات الأخرى عند معالجة سطحية جيدة على مستوى الأغشية المخاطية بينما يتم تعادي تأثيراتها الجهازية، يعتبر د. budesonide وBeclothemason الأغشية المخاطية البوابة بثبات ولكن نصف عمرها الحيوي قصير بعد دخولها الدم، لذلك فإن تأثيراتها الجهازية والسمية أقل بكثير.

D. الاستعمالات السريرية،

1. اضطرابات الكظر: تعتبر المستويات القشرية السكرية ضرورية للحفاظ على الحياة عند مرضى قصور قشر الكظر المزمن (داء آديسون) والعاد الشراعي في صفة مهددة للحياة، إقثان، أو وضوح، وتستعمل أيضاً في بعض أنواع قرحات تصنع الكظر الخلقي، التي يتم فيها تركيب أشكال شاذة مع المستويات القشرية السكرية بتأثير تنبيه ال ACTH، في مثل هذه الحالات، توصف المستويات القشرية السكرية التركيبية القوية التأثير لتتبع بشكل كاف إفراز ACTH وبالتالي تقص من تركيب المستويات الشاذة.

2. اضطرابات غير الكظرية: تنسحب العديد من الاضطرابات للمعالجة بالمستويات القشرية السكرية، بعضها ذات طبيعة التهابية أو مناعية (مثل، الربو، رفض الأعضاء المزروعة، أمراض الكولاجين، الجحوظ العنقي)، وهناك تطبيقات أخرى لها لمعالجات سرطانات الدم، الاضطرابات العصبية، الإقياء، المعدلة بالمعالجة الكيميائية، قرح كالدسيوم الدم، داء الجبال المرتفعة، Beclothemason، عبارة عن مستوي قشري سكري ذو ارتباط ضعيف مع البروتين، يعمل للعامل لتسريع نضج أغشية رئة الجنين خلال الخاض البكر، تختلف درجة فائتها باختلاف الاضطرابات، وقد تعد استعمالاتها المزمن بسبب تأثيراتها السمية.

E. السمية: يمكن التنبأ بمعظم التأثيرات السمية للمستويات القشرية السكرية من خلال تأثيراتها الموصوفة سابقاً، بعضها مهددة للحياة وتشمل تثبيط الكظر (تاجم عن تثبيط إفراز ال ACTH)، تأثيرات استقلابية (تثبيط النمو، الداء السكري، ضمور عضلي، تخلخل عظام)، احتباس الملح ودهان، تشمل الطرق الشائعة لإنقاص هذه التأثيرات السمية التجوء إلى تثبيط الموضعي (أرادا عند مرضى الربو)، إعطاؤها اليومي المتناوب (لإنقاص تثبيط التخلف)، وإقلال الجرعة حالما يتحقق الجواب العلاجي.

جدول 39-1. خصائص المستويات القشرية.

| الفاعل | مدة تأثيرها (ساعات) | فهرتها القشرية (250mg/يوم) | فهرتها المعوية (10mg/يوم) | فعاليتها الموضعية |
|---------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|
| المستويات القشرية السكرية | | | | |
| البنسبة Central | 72-84 | 1 | 1 | 0 |
| Prednisone | 24-32 | 4 | 0.3 | 0.1 |
| Triamcinolone | 24-32 | 7 | 1 | 0 |
| Beclothemason | 24-32 | 20 | 1 | 0 |
| المستويات القشرية السكرية | | | | |
| البنسبة Alibosome | 2-4 | 0.4 | 1000 | 0 |
| Triamcinolone | 12-24 | 0 | 125-250 | 0 |

1. نسبة لتكوين الدم.

لتقادي قصور الكظر عند المرضى المعرضين للمعالجة الطويلة الأمد، ربما يحتاج لإخطاء جرعات منقوشة (عالية) خلال الأمراض الخطيرة وقبل العمل الجراحي، والمرضى المراد سحب المسترويدات القشرية السكرية لديهم يجب إتقان الجرعة تدريجياً خلال فترة عدة أشهر للسماح بعود نشاط الغدة الكظرية الطبيعي.

السترويدات القشرية المعدنية:

A. الألدوسترون: يعتبر الألدوسترون السترويد القشري المعدني الرئيس في جسم الإنسان، الذي ذكر دوره في ارتفاع الضغط الشرياني سابقاً (انظر فصل 11)، ويضبط إفرازه بواسطة الإنجيوتانسين-II (انظر فصل 17)، ينظم إفراز الألدوسترون بواسطة ACTH وجلة الرينين. انجيوتانسين وهو هام لتنظيم حجم الدم وضغط الدم (انظر الشكل 4-6)، الألدوسترون ذو نصف عمر قصير وفعالية سترويدية قشرية سكرية قليلة (الجدول 1-39). وله نفس آلية تأثير السترويدات القشرية السكرية.

B. سترويدات قشرية معدنية أخرى: تشمل الـ دوكسي كورتيكوسترون وهو عبارة عن طليعة طبيعية للألدوسترون، والفلويدوكورتيزون، ويملك الفلويدوكورتيزون فعالية قشرية سكرية هامة بسبب أن مدة تأثيره طويلة (الجدول 1-39). لذا يفضل استعماله في المعالجة المعينة بعد استئصال الكظر وفي الحالات الأخرى التي تكون المعالجة بالسترويدات المعدنية فيها مطلوبة.

معاكسات السترويدات القشرية:

A. معاكسات على مستوى المستقبلات، Spironolactone، معاكس للألدوسترون على مستقبلاته، وتم مناقشته مع الممرات (انظر الفصل 15)، RU 486 Mifepristone وهو مثبط للسترويدات القشرية السكرية على مستوى المستقبلات بالإضافة لتنظيمه لمستقبلات البروجيستيرون. (انظر فصل 39)، واستعمل في معالجة داء كوشينغ.

B. مثبطات تركيب السترويدات القشرية: تشمل العديد من الأدوية في معالجة سرطانات الكظر عندما تكون المعالجة الجراحية غير ناجحة أو ممكنة التطبيق بسبب وجود انتقالات، أهم هذه الأدوية: Ketoconazole، Ketokonazole، aminoglutethimide، metyrapone، Ketoconazole 31 مضاد فطري) يثبط أنزيمات P450 الضرسوي لتركيب جميع السترويدات ويستعمل في العديد من الحالات التي يكون فيها حاجة لإتقان مستوى السترويدات مثل كارسينوما الكظر، الشمونية، سرطان الثدي، يحضر الـ Aminoglutethimide تحول الكولسترول إلى الـ Pregnenolone ويثبط أيضاً تركيب جميع السترويدات الفعالة هرمونياً. ويمكن استعماله مشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة سرطان الكظر القشري المنتج للسترويد، يثبط الـ Metyrapone التركيب النهائي للـ كورتيزول ولكن لا يؤثر على طلائع الكورتيزول، ويمكن استعمال الدواء في الاعتبارات التشخيصية لوظيفة الكظر.

قائمة الأدوية:

تشير الأدوية التالية عناصر هامة تم ناقشنا في هذا الفصل، الأدوية الرئيسة يجب تعلمها بالتفصيل، الاختلافات الرئيسة فيما بينها يجب تمييزها وكذلك ميزاتها الرئيسية، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة لأي مجموعة نوعية تنتمي.

| المجموعة | الأدوية الرئيسة | الاستقلالات الرئيسة | عوامل أخرى هامة |
|--------------------------------------|--|--|----------------------------|
| المضطربات السترويدات القشرية السكرية | Cortisol (hydrocortisone) Triamcinolone | Dexamethasone, mifepristone betamethasone | Triamcinolone acetonide |
| السترويدات المعدنية | Aldosterone | Fludrocortisone | Fludrocortisone |
| المعاكسات | Spironolactone | Mifepristone | Mifepristone |
| معاكسات المستقبلات | | | |
| مثبطات التركيب | Aminoglutethimide Metyrapone | Ketoconazole | Ketoconazole |

- (C) نقص إمكانية التئب على الالتئان
(D) نقص القدرة على أطراح الفائض من الماء
(E) نقص حجم الدم
9. هذا المريض يجب أن يبالغ مباشرة. أي من هذه المشاركة أكثر مناسبة:
- (A) الألوسسترون والفلودوكوريترون
(B) كوريترون والفلودوكوريترون
(C) الديكساميثازون والميثالون
(D) الفلودوكوريترون
(E) تريام سينولون والديكساميثازون

توجيهات (المباراة 10-14): هذه القصة المرضية تتبع بأسئلة مناقشة. اكتب باختصار الأجوبة (مؤلفة من جملتين إلى خمس جمل) ثم قارن أجوبتك مع تلك الأجوبة المعطاة في نهاية قسم الأجوبة.

- تم إحالة مريضة عمرها ستون عاماً لتدبير التهاب المفاصل الروماتيزمي، وهي مصابة بالمرض منذ 15 عاماً وعولجت حتى عمر 55 سنة بالـ Aspirin. ثم تم تحويلها إلى Ibuprofen، الذي انقص الشائثرات الجانبية الهضمية التي شاهدها في سياق المعالجة بالـ Aspirin. قبل سنة من إحالتها، بدأت تعاني من زيادة الأم المفاصل مع اليبوسة، والدراسات المخبرية أثبتت أن المرض أصبح أكثر فعالية، العديد من المحاولات. لم تكن ناجحة للمباشرة على العلاجات والتي منها زيادة جرعة الـ Ibuprofen مع محاولة نوع آخر من الـ NSAID، بدءاً بإعطائه الـ prednisone بجرعة 5 ملغ يومياً، عند الصباح، بعد فترة تقييم تم زيادة الجرعة حتى 15 ملغ ثم 15 ملغ في اليوم، الأعراض كانت محتملة.
10. ما هي الميزات والسمات التي يتمتع بها الستيرويدات القشرية مقارنة مع NSAIDs في معالجة الأمراض الالتهابية؟
11. لماذا أعطى الريدنيرون في الصباح لهذه المريضة؟
12. ما هي ميزة المعالجة يوم بديل (دون علاج) بالستيرويدات القشرية وأي ستروليد غير مناسب لمعالجة يوم بديل؟
13. ما هي الأدوية الأخرى المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) المشتقة في إمكانية فائدتها في معالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي؟
14. ما هي الأدوية الجديدة التي أصبحت متوفرة لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي؟

الأجوبة:

1. تقيع الستيرويدات القشرية السكرية تخرب البروتين، فهي لا تتركب (عدا في الكبد). (الجواب (C)).
2. ربما تحرض الستيرويدات القشرية فرط سكر الدم إذا لم يتخذ تدبير معالجة بالأنسولين. (الجواب (C)).
3. يشبط الكيتونازول عدة أنواع من السيبتوكرومات P450 الأنازيمية، ربما يستعمل في تشييط فرط إنتاج الستيرويدات القشرية الناجم عن أورام الكظر. (الجواب (D)).
4. إن نقص أنزيم hydroxylase 21- α يمنع التركيب الطبيعي للستيرون ويسبب تراكم ملاتع الكورتيزول، تستجيب الجملة النظامية. ما تحت مهدية لانخفاض مستوى الكورتيزول بزيادة تحريره إلى ACTH. وأن الستيرويدات العالية من الـ ACTH تحرض على حدوث فرط تصنيع كظري وزيادة إنتاج الستيرويدات، التي تتحول إلى سبيل الأندروجين وتسبب الشاكير. تملأ جرعات عالية من الستيرويدات القشرية السكرية لتثبيط تحرر الـ ACTH. (الجواب (E)).
5. يعتمد تأثير المستقبلات الهرمونية الستيرويدية الفعالة على مورثات ترتبط بعناصر الاستجابة الهرمونية، التي هي عبارة عن ثنائي شريط DNA القصير المتتابع المتوضع بالقرب من المورثات المنظمة للستيرويدات. (الجواب (D)).
6. إن المعالجة المزمعة بالستيرويدات القشرية السكرية تزيد من خطورة تغطيل العظام. (الجواب (E)).
7. إن الستيرويدات القشرية السكرية الخارجية (مصنوع خارجي) تنشط تحرر CRF و ACTH من ما تحت المحاد وانخفاض على التوالي. وكنتيجة لذلك ينتج إنتاج الستيرويدات القشرية الداخلية. بإيقاف المتابعة العلاجية، تحدث عودة الوظيفة الطبيعية النظامية ما تحت المحادة بشكل بطني.

- لذلك يجب سحب السترويدات القشرية السكرية ببطء، على مدى عدة أشهر، لكن تمنع قصور الكظر.
- (جواب (C)).
6. الوجه المهيرو هو من ملامح فرط إفراز السترويدات القشرية، وليس قصور الكظر. (الجواب (B)).
9. يجب أن تشمل المشاركة عوامل ذات تأثيرات مكملية، مثال سترويدات قشري سكري مع سترويد قشري معدني. مشاركة تمنع بخصائص الكورتيزول والفلودروكورتيزول. (لاحظ، ربما يمتلك الفلودروكورتيزول فعالية قشرية سكرية كافية عند المرضى المصابين بمرض خفيف، بينما يحتاج المرضى المصابين بضمور كظري حاد وشديد إلى سترويدات قشرية سكرية كاملة مثل الكورتيزون. (الجواب (B)).
10. تشير السترويدات القشرية أكثر فائدة من الـ NSAIDs في السيطرة على التهاب المفاصل الحاد والتهنيس، ولكن السمية الشديدة للسترويدات القشرية (تشمل كظري قشري، زيادة وزن، سنام بهائل، تعطيل عظام، تشنجات جلدية، إساءة الكبد، فرط حثاضة، الساق، الزرق، والتهان) حدثت من استعمالها المزمن عند غالبية المرضى.
11. تشتمل التبدلات اليومية لإفراز السترويدات القشرية السكرية وجود ذروة لها في ساعة الصباح وأدى إفراز لها عند المساء. لذلك فإن إعطاء جرعة واحدة صباحية متوسطة، مدة التأثير (12-24 ساعة) مثل الـ Prednisone، يولد التبدلات الفيزيولوجية الطبيعية ويتقن من تطبيق النخاس.
12. إن المعالجة المتأوية تعمل على صيانة درجة أكبر للتداخل الكظري. التكامي وتسمح بشكل مؤقت للتسج المحيطية بعدم التعرض للتهنيس مستويات عالية من السترويدات القشرية السكرية. وهذا يعتبر ذو أهمية بالغة للتمو عند الأطفال. إن السترويدات القشرية المبيدة للتأثير غير ملائمة من أجل المعالجة المتأوية وذلك لأن مدة تهيئها النخاس يدوم حتى 45 ساعة من العوامل المبيدة مثل الديكساميثازون والبيتامتازون.
13. الأوروية المضادة للروماتيزم المدة المبرحة القديمة (DMARDs) التي تشتمل غالباً في معالجة التهاب المفاصل الروماتيزي تشمل ميرونكسي كورتون، ميونترنات، سترويدات، والسلفاسالازين، ربما يفيد. أملاح الذهب والبنسلين وكثهما يجهان سمية شديدة (افضل 36).
14. الأوروية الجديدة التي أصبحت متوفرة كالمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزي تشمل مثبطات COX-2، leflunomide و ituximab (افضل 36).

40 الهرمونات التناسلية ومثبطاتها

الأهداف:

- يجب أن تكون قادرًا على:
- وصف الفيزيات الهرمونية التي تحدث خلال الدورة العنسية.
 - تسمية ثلاثة استروجينات وأربع بروجسترات، ووصف تأثيراتها الفارماكولوجية، الاستعمالات السريرية والسمية.
 - تدوين فوائد ومخاطر المعالجة بموانع الحمل الهرمونية.
 - تدوين فوائد ومخاطر المعالجة بالاستروجينات بعد سن اليأس.
 - وصف استعمال الهرمونات الجنسية ومعدناتها في معالجة العرقمان عند المرأة والرجل.
 - تدوين ووصف التأثيرات السمية للسترويدات المبرحة المتشعبة في بناء الكتلة العضلية.
 - تعريف الفئات «SERM» و«معدنات متشعبة». وتسمية اثنين من الـ SERM ووصف استخدامهما.



الشكل 40-1: مجموعات الأدوية التي تم مناقشتها في هذا الفصل.

مفاهيم

تشمل الهرمونات التناسلية كلاً من سترويدات المبيض (استروجين وپروجسترون) والخصية (التستوستيرون) وبسبب تأثيراتها الهامة في الإنبات، فإن العديد من مستحضرات الاستروجين والپروجسترون قد تم إنتاجها، والتي تشمل عقدرات جزيئية، معادلات للمستقبلات، وبعض الأدوية ذات تأثيرات مختلفة مثل تأثيرات مثبطة على بعض الأنسجة ومعاكس على أنسجة أخرى. تسمى العقدرات المختلفة ذات التأثيرات الاستروجينية بمعدلات مستقبل الاستروجين الانتقائية (SERMs). الأندروجينات التركيبية تشمل الأندروجينات المرممة أيضاً متوفرة للاستعمال السريري. هناك مجموعة أدوية معاكسة ذات تأثيرات مضادة للأندروجين تستعمل في معالجة سرطان البروستات، فارت تصنع البروستات، السليم عند الرجال، والشرائية عند النساء. هذه الأدوية ملخصة في الشكل 40-1.

هرمونات المبيض

يعتبر المبيض المصدر الرئيس للهرمونات الجنسية عند النساء خلال سنوات الحمل، أي ما بين البلوغ ومنه تنشأ التناسلي. عندما يكون هناك انخفاض ملائم لكل من LH و FSH من النخاع فإن كل دورة طبيعية تتألف من تتابع أحداث: يفرض الجريب في المبيض المندرج للحبات متزايدة من الاستروجين ويعبر بيضة، ويتحول الجريب تحت تأثير إفراز الپروجسترون إلى الجسم الأصفر. إذا لم يتم تلقيح البينة والتغيش، فإن يتم تقويض الجسم الأصفر وتتساقط طبقة الرحم (التي تكون متكلرة تحت تأثير التبيهي للاستروجين والپروجسترون) كجزء من الدورة الشهرية، وتكون الدورة تشمل آلية تأثير كلاً من الاستروجين والپروجسترون دخولهما لدائخل الخلية، ثم ارتباطهما بمستقبلات سيتوبلازمية ويحدث تفاعل في مواقع التركيب الاستقبالي، يرمون داخل الخلية، حيث يتم تفعيل قراءة الوراثة (الشكل 39-2).

8. **الاستروجينات:** الاستراديول هو الاستروجين المهيمن الرئيس. هذا السترودي ذو بنية حيوية معقدة عند إعطائه فموياً ولكنه متوفر للاستعمال عن طريق الدم بشكل مسير الحجم، يمكن أن يعطى الاستراديول عن طريق اللامعات الجلدية، على شكل كريم مهبلي، أو حقناً ضمن العضل. يستعمل أيضاً الاستروجين المخلط من مصادر حيوية (مثل ال premarin) عن طريق الفم، خاصة كمعالجة مبرسة للهرمونات (HRT). الاستروجينات التركيبية ذات بنية حيوية كبيرة (مثل ال ethinyl و mestranol estradiol) تستعمل عن طريق الفم كموانع حمل.

1. **التأثيرات:** يعتبر الاستروجين ضروري لتنمو الجنسي الطبيعي عند الأنثى، وهو مسؤول عن نمو الأعضاء التناسلية (المهبل، الرحم، البويضات) خلال مرحلة المراهقة ومن ظهور الصفات الجنسية الثانوية وتنمو خلال مرحلة البلوغ. يستلك الاستروجين العديد من التأثيرات الاستقلابية: يعمل مستوى بروتين الحبل ينقص ارتشاش العظم. يعزز تنشيط الدم ويزيد التحفيز الثلاثة بينما ينقص LDL كولسترول. الاستروجين يمتلك مثل تنظيم راجع سلبي لإفراز FSH الخاضع (الشكل 40-2).

2. **الاستعمال السريري:** يعتبر الاستروجين علاج هام لنقص الأوقات عند الفترات الشابات (الشكل 40-1). ويستعمل أيضاً كمعالجة مبرسة للهرمونات (HRT) عند النساء اللواتي لديهن نقص الاستروجين الناجم عن قصور مبيض مبكر، من الطبيعي أو الناجم عن استئصال جراحي للمبيضين. تنقص المعالجة بال HRT من الهبات الساخنة والتغيرات النضورية في المسيل البرلي التناسلي. ويعتبر الاستروجين أيضاً فعالاً في الوقاية من الخسارة العظمية وتطور الخاغل العظام.

لوقاية من هذا التأثير بإعطاء البروجيستيرون. إن التأثيرات السمية للاستروجين تعتمد على الجرعة وتشمل غثيان، آلام معدة في الثدي وزيادة خطورة الصداع الشقيقة، والحوادث الخثرية (مثل الخثار الوريدي العميق DVT)، أعراض المرارة، ارتفاع غلبيسرید، وارتفاع ضغط شرياني، والعديد من النساء اللواتي يستعمل IRT يمتلن من نزوف رحمية.

B. البروجيستيرونات: تعتبر هرمون البروجيستيرون الرئيس في الجسم، هناك شكل صلبير الحجم من البروجيستيرون معد للاستعمال فمويًا كجزء من المعالجة الـ HRT. وهناك أيضاً كريات تحتوي على البروجيستيرون معدة للاستعمال، وقد حصلت البروجيستيرونات التركيبية (مثل medroxy progesterone) من الجاهزية الحيوية عند إعطائها فمويًا. هذا وتختلف مركبات الـ 19، نورتيستيرون بدرجة تأثيراتها الاندروجينية. تعتبر الأدوية القديمة (مثل norgestrel) و الـ (L) و (norethindrone) ذات فعالية اندروجينية أكثر من الأدوية الحديثة (مثل desogestrel, norgestimate).

1. التأثيرات: يعمل البروجيستيرون على تطوير الأنسجة الإفرازية في الثدي وتضع بمثابة الرحم. تمتلك تأثير أقل من الاستروجين على بروتينات البلازما ولكنها ذات تأثيراتها هامة على استقلاب الكاربوهيدرات وتبني ترسب الدهون. إن الجرعات العالية من البروجيستيرون تثبط إفراز FSH ومن ثم تثبط وظيفة المبيض.
2. الاستعمال السريري: يشمل الاستعمال الرئيس للبروجيستيرون دورها كمكاثع حمل عن طريق الفم أو الذراع، وتستعمل أيضاً كجزء من الـ HRT لوقاية من سرطان بطانة الرحم المحرض بالاستروجين. يمكن أن تسبب الجرعات الكبيرة من الـ Medroxyprogesterone نقص في الإباضة وانقطاع طمث مع عسرة طمث، وانقباض بطانة الرحم أو اضطرابات نزفية.
3. الضميمة: تعتبر سمية البروجيستيرون مخفضة، فربما يزيد الضغط الشرياني وتقلص كثافة العظام البروتينية عالية الكثافة (HDL) إن المعالجة بالأد بجرعات عالية تتراكم نقصان عكوس في الكثافة العظمية وتؤخر عود الإباضة بعد إيقاف المعالجة.

C. مواقع الحمل الهرمونية: يتواجد ثلاثة أنواع من المواقع العمل الفعوية في أمريكا: مضغوطة مشتركة استروجين، بروجيستيرون تؤخذ بجرعة ثابتة خلال الدورة الشهرية (مستحضرات وحيدة الطور)، مستحضرات (ثابتة الطور أو ثلاثية الطور) تكون فيها جرعة الاستروجين مرتفعة خلال الشهر (معدلة بذلك الدورة الشهرية الطبيعية)، مستحضرات تحتوي فقط على البروجيستيرون، وهناك نوعين من مستحضرات البروجيستيرون تعمل عن طريق الفم: زرعات النورجستريل (norgestrel implants) التي تمنع الحمل حتى 5 سنوات و الـ (Medroxyprogesterone) استميت ديتو ميفرركس بروجيستيرون حقن له تأثير مانع للحمل لمدة ثلاثة أشهر. وهناك الـ progestin عبارة عن جهاز داخل الرحم (IUD) يحرر البروجيستيرون ببطء لمدة عام واحد، والغاية من المستوياتات المراقبة للحمل هو تثبيط نمو البقاع. الفرجية والتشلي يتنفس نزوف الطمث التي يمكن أن تكون غزيرة نتيجة وضع هذا الأجهزة (IUDs).

مواقع العمل بعد الجماع سوف تمنع حدوث الحمل فيما لو أعطيت خلال 72 ساعة الأولى بعد الجماع غير المحمي، تتوفر هناك عدة أنواع وتشمل الاستروجينات اقترانية، مواقع العمل المشتركة، الـ norgestrel، RU 486، ومماكتست البروجيستيرون التي سوف توضع قريباً.

1. ألية التأثير: تمتلك مواقع العمل الهرمونية عدة آليات تأثير وتشمل تثبيط الإباضة (تأثيرها الرئيس) والتأثيرات على البويضات وبناتة الرحم حيث تنقص من احتمال التلقيح والتمشيش. مركبات البروجيستيرون فقط ليست دائماً تثبط الإباضة وربما تؤثر من خلال آليات أخرى. مواقع العمل البروجيستيرون القابلة للزرع أو الحقن يبدو أنها تؤثر بشكل رئيس من خلال تثبيط الإباضة، وآليات تأثير مواقع العمل بعد الجماع غير واضحة تماماً. عندما توصف مثل هذه الـ IUDs فإنها تثبط الإباضة، ويؤثر يجب على التمشيش وربما على التلقيح.
2. تأثيرات مفيدة واستعمالات سريرية أخرى: مواقع العمل التركيبية تستعمل في معالجة قصور الأنداد عند النساء الشابات بعد مرحلة النمو لوقاية من نقص الاستروجين، مواقع العمل المركبة والبروجيستيرون يستعملان في معالجة حب الشباب، الشعرانية، عسرة الطمث، وانقباض بطانة الرحم. استعمال مواقع العمل التركيبية تنقص من خطورة حدوث كيسات المبايض، سرطان البويضات وبناتة الرحم، أعراض الشدي السلبية، أمراض الحوض الانتاجية إضافة لارتفاعه نسبة حدوث الحمل الهامس فقر الدم بعوز الحديد والتأهب للمفاصل الربواري.
3. السمية: لقد انخفضت نسبة حدوث السمية المعتمدة على الجرعة منذ إدخال مواقع العمل الفعوية ذات الجرعة المثلى.
4. الصفة الخثرية: التأثير السمي الرئيس لوانع الحمل الفعوية المرتبط بتأثير على تخثر الدم، وقد أثبتت الدراسات أن هناك زيادة في خطورة حوادث السمية الخثرية (احتشاء العضلة القلبية، التشنجات المعوية، خثار الوريدي العميق، الصمة الرئوية) عند النساء المسنات، اللخافات، والنساء ذوات القصبة العائلية لمشاكل مشابهة، والنساء اللواتي لديهن عيوب وراثية تؤثر على وظيفة وإنتاج عوامل التخثر.

- ولكن خطورة الصمة الخثرية الناجمة عن استعمال هذه الأدوية هي أقل عادة من خطورة التضرر لها خلال الحمل.
- b. سرطان الثدي: على الرغم من الدراسات الكثيرة، فإن الدليل القاطع بتأثير موانع الحمل الهرمونية بحدوث سرطان الثدي لا يزال غير واضح. أثبتت الدراسات أن خطورة حدوث سرطان الثدي خلال الحياة لا تتغير وإنما ربما تكون ذات بدء مبكر.
- c. مظاهر سمية أخرى: إن استعمال موانع الحمل المصنوعة المركبة بجرعات منخفضة وموانع الحمل البروجسترونية فقط قد أنقص بشكل هام النزف وخاصة خلال الأشهر الأولى من المعالجة. بعض المظاهر السمية الأخرى تشمل: غثان، ألم في بعض مفاصل، متاعب، تصبغ جلدي، التهابات، إن المركبات القديمة المكونة من مركبات بروجسترون البروجينية قد تسبب زيادة وزن، حب الشباب، شعيرات، إن الجرعات العالية من الأستروجين التي تعطي كميات حمل بعد الجماع قد تتراقت بنسبة حدوث عالية للثديان.

مفاهيمية، السيروترون P450 وموانع الحمل الهرمونية (انظر الفصل 4-61)

تحتوي موانع الحمل القوية على جرعات منخفضة من مركبات الأستروجين والبروجسترون التي تمنع حدوث الحمل. إن الهامش بين التركيز العلاجي المؤثر وغير المؤثر ضيق، الذي يمرض لخطورة حدوث حمل غير مرغوب به ناهج عن تداخلات وإلحاقية. دوائية إن قابلية موانع الحمل الهرمونية السيروترونية تستلج بالسيروترون P450.

1. كم هو عدد الأدوية التي تمتلك تحديدها لها قدرة على إتفاض فعالية موانع الحمل الهرمونية عن طريق زيادة استقلابها؟
2. عندما توصف أحد هذه الأدوية لامرأة تستعمل موانع حمل قوية مركبة، ما الذي يجب إجراؤه لمنع الحمل؟

(الجواب على هذه المفاهيمية يظهر في آخر الفصل)

- d. معدلات مستقبل الأستروجين الاصطناعية (SERMs): هي عبارة عن مثبطات أستروجين مختلفة حيث تعمل مثل مثبط للأستروجين في بعض الأنسجة مثل مثبط جزئي أو معاكس للأستروجين في أنسجة أخرى.
1. Tamoxifen، وهو عبارة عن SERMs مؤثر ومفيد في معالجة سرطانات الثدي ذات الاستجابة الهرمونية، حيث يعمل كمعاكس شبح لتفعيل مستقبلات الأستروجين الداخلية (الشكل 40-2). استعماله الوقائي ينقص من حدوث سرطان الثدي عند النساء اللواتي لديهن درجة خطورة عالية. كذلك يعمل Tamoxifen كمثبط لمستقبلات بطلانة الرحم فيسبب خرفاً تمنع وزيادة خطورة سرطان بطلانة الرحم. كذلك يسبب هذا الدواء الهبات الساخنة ويزيد خطورة الخثار الوريدي. إن Tamoxifen هو مثبط أكثر منه معاكس بتأثيره على مستوى العظام وبالتالي فهو يقي من انخفاض العظام عند النساء اللواتي يعالجن به من أجل سرطان الثدي. مستحضر Toremifene مشابه لتركيب Tamoxifen ويملك تأثير وخصلتين وسمية مشابهة له.
2. Raloxifene، يستعمل للوقاية من تآكل العظام عند النساء بعد سن الخصي. وهو مثبط جزئي على مستوى العظام ويزيد من HDL المصل. يمتلك Raloxifene تأثيرات معاكسة على تسبج الثدي، يشبه بذلك Tamoxifen، وتنتج من نسبة حدوث سرطان الثدي عند النساء ذوات الخطورة العالية. ولكنه يعزى عن التاموكسيفين بأنه لا يمتلك تأثيرات استروجينية على بطلانة الرحم. تشمل تأثيراته الجانبية الهبات الساخنة وزيادة خطورة الخثار الوريدي العميق (DVT).
- e. مثبطات التركيب، معاكسات ومثبطات الأستروجين والبروجسترون
1. Clomiphene، يستعمل لتحريض الإباضة عند النساء المعانيات بعد الإباضة ولديهن الرغبة في الحمل. وهو مركب غير سترنويدي مع تأثيرات انتقائية لتسبجية يعبر بشكل انتقائي مستقبلات الأستروجين النخامية، ويتسبب بالتفريق الرابع السلسي ويزيد إنتاج FSH وLH من النظام، التي تدورها تحرض على حدوث الإباضة.
 2. Diethylstilbestrol (DES) هو مركب غير سترنويدي. بملك فعالية مثبطة للأستروجين. لم يعد يستعمل بشكل شائع كونه يسبب القصر، حمل هاجر، ادفوكازميجنوما المهبل عند الفتيات عن أصوات عولجن به بجرعات عالية أثناء الحمل.

3. **Mifepristone (RU 486)**: عبارة عن ستروئيد فعال يعطى عن طريق الفم يمتلك فعالية معاكسة لكل من البروجسترون والستروئيدات القشرية السكرية. يستعمل بشكل رئيس كمادة مجهزة خلال الحمل المبكر (حتى 49 يوم من آخر دورة شهرية). عندما يعطى كجرعة وحيدة فعوية ويتبع بإغلاء البروستاغلاندين E أو البروستاغلاندين F المشابه يمكن تحقيق الإجهاض بنسبة عالية مع نسبة منخفضة من السمية الخطرة.
4. **Danazol**: هو مقلد جزئي ضعيف يرتبط مع مستقبلات البروجسترون والاندروجين والستروئيدات القشرية السكرية في الخلايا ويرتبط كذلك مع البروتينات الناقلة للستروئيدات في الدم. يثبط الـ **Danazol** أيضاً عدة أنزيمات من **P450** المسؤولة عن تركيب الستروئيدات القشرية. يستعمل هذا الدواء أحياناً لعلاج انتباذ بطانة الرحم وأمراض الثدي الكيسية اللثيقية.
5. مثبطات الـ **Aromatase**، **Anastrozole** ومركبات أخرى (مثل **Letrozole**) عبارة عن مثبطات غير ستروئيدية لـ **Aromatase**، وهذا الأنزيم ضروري لتركيب الأستروجين. تستعمل هذه الأدوية في معالجة سرطان الثدي.

الاندروجينات

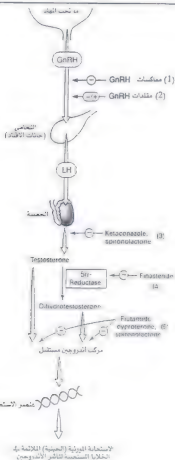
الستوسترون والاندروجينات المرافقة تنح في الخصيتين والكظر وبكمية قليلة في المبيض، يتركب الستوسترون من البروجسترون وديهيدروبايستيرون (DHEA). في البلاسما، يرتبط جزء من الستوسترون مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي (SHBG)، ومع بروتين ناقل، يتحول الهرمون في العديد من الأعضاء (مثل البروستات) إلى **5-أندروستيرون** الذي يعتبر هرمون فعال في هذه الأنسجة. وبسبب الاستقلاب الكبدي السريع، فإن الستوسترون الذي يعطى عن طريق الفم له تأثير قليل. قد يعطى عن طريق الحقن أو اللاصقات الجلدية، وهناك أشكال متفابرة فعوية قد تستعمل (جدول 40-1 وجدول الأدوية). لقد تم تركيب العديد من الاندروجينات بهدف زيادة تأثيرات البشامة (انظر التأثيرات أدناه) دون أن تزيد الأفعال الاندروجينية. **Oxandrolone** و **stanozolol** أمثلة على هذه الأدوية. على مستوى الاختبار المخبري تم العمل على زيادة نسبة الفعل البناء نسبة إلى الفعل الاندروجيني، ولكن جميع هذه الستروئيدات البشامة تمتلك تأثيرات مقدرة كاملة للاندروجين عند استعمالها عند الإنسان.

- A. **الته التأثيرات**: تشبه الهرمونات الستروئيدية الأخرى يدخل الاندروجين الخلايا هوربتك مع مستقبلات سيترولاسمية (الشكل 39-2)، بعد ذلك يدخل مركب هرمون، مستقبل لداخاً، للداخل ويعمل من موهولات معينة.
- B. **التأثيرات**: يعتبر الستوسترون ضروري من أجل تطور الجنيني الذكري والرشيع وهو مسؤول عن التأثيرات الرئيسة للذكورة خلال البلوغ (نمو العضيب، الحنجرة، والهيكل العظمي، تنمو وتطور شعر الوجه والعالفة والإبطي، تنسج الجلد، اتنو العضلي، بعد البلوغ، يحافظ الستوسترون على المظاهر الجنسية الثانوية مثل الانصباب والرغبة الجنسية، ويؤثر في خلايا الشعر ليمسب نموذج الصلع الذكري، من التأثيرات الرئيسة للهرمونات الاندروجينية، بالإضافة إلى دورها في التطور والمحافظة على خصائص الذكورة الطبيعية. أنها تعتبر ذات فعل بناء فهي تزيد حجم العضلات وقوتها وتزيد إنتاج الكريات الحمراء، وتقلص إبطار لتروجين البولة في البول، ويصنع توازن لتتروجين أكثر إيجابية، وتساعد أيضاً على المحافظة على كثافة العظام.
- C. **الاستعمالات السريرية**: إن الاستعمال السريري الأساسي للاندروجينات يشمل المعالجة المعيشية في قصور الأقتاد (الجدول 40-1). وتستعمل لتعويض إنتاج الكريات الحمراء في بعض أنواع فقر الدم، وتمتاز بزيادة الوزن عند المرضي المصابين بمتلازمات الهزال (مثل الإيدز). التأثيرات البشامة للاندروجينات تسمح لها للاستخدام غير القانوني من قبل الرياضيين لزيادة كتلة العضلات وقوتها ويزيد تحسين الأداء الرياضي.
- D. **السمية**: بسبب استعمال الاندروجينات عند الإناث إلى مظاهر التذكير وشكل مناقش فإن استعمالها بجرعات كبيرة عند الرجال يؤدي إلى التأثيرات (التندي). تنمو الخصيتين، وذلك نابع عن التقييم الراجع السليم للشخص وكل جزئي من تحول الاندروجينات الخارجية إلى أستروجينات، تسبب الجرعات الكبيرة تأثيرات سلوكية مثل العدوانية (السلوك الفاضب أو الهائج). إضافة لأن الاندروجينات تسبب برفقان زكوتي، ارتفاع خضائر الكبد وربما كارسينوما الخلية الكبدية.

مضادات الاندروجين

إن نقص التأثيرات الاندروجينية يعتبر أسلوب علاج هام عند مرضى البروستات الصلبة منها والخبيثة، البلوغ المبكر، تساقط الشعر، والشعرانية، تؤثر الأدوية المتوفرة للاستعمال بعدة مواقع مختلفة في سبيل تركيب الاندروجين (الشكل 40=3).

A. مثبطات المستقبل، و **Flutamide** ومركبات أخرى هي مركبات غير سترودية تؤثر بشكل معاكسات تافعية لمستقبلات الاندروجين. تستعمل هذه الأدوية لإنقاص تأثيرات الهرمونية الداخلية في كارسينوما البروستات. **Cyproterone** عبارة عن ستررويد يعمل بنفس آلية التأثير إضافة أنه يملك فعالية بروجسترونية تسبب تلقيم راجع سلبي للتخاض. وهو يستعمل عند النساء لمعالجة الشعرانية. **Spirolactone**، دواء يستعمل بشكل رئيس كمنظم خافض للبيوتاسيوم، يتيح أيضاً مستقبلات الاندروجين وأحياناً يستعمل لمعالجة الشعرانية.



B. مشابهات GnRH: تتضمن حالات الأنداد خاصة LHRH، إنتاج التستوسترون، ويمكن أن يشاهد هذا التأثير الفعّال بالاستعمال الطويل لمستحضرات الـ Leuprolide أو عققادات GnRH المشابهة (فصل 37)، تستعمل هذه المشابهات في سرطان البروستات، خلال الأسبوع الأول من العلاج، يضاف معاكس لمستقبلات الأندروجين (مثل Flutamide) للوقاية من اندلاع أو توهج الورم الذي يمكن أن ينجم عن الزيادة تركيز التستوسترون وذلك بسبب الفعل القلبي لا GnRH، بعد عدة أسابيع ينخفض إنتاج التستوسترون إلى المستوى الطبيعي أو الأقل من الطبيعي.

C. مضطبات الـ 5- α reductase: يتحول التستوسترون إلى ديهيدروتسترون (DHT) بتأثير أنزيم 5- α -reductase، بعض الأشعة وأهمها البروستات والأجربة الشعرية تعتمد على DHT أكثر من التستوسترون من أجل فعلها المنبه للأندروجين، هذا الأثر يتم ببطء بالـ Finasteride، وهو دواء يستعمل لمعالجة فرط تصنع البروستات السليم، وللوقاية من سقوط الشعر عند الرجال عندما يعطى بجرعات مخفضة، وبما أن هذا الدواء لا يتدخل مع أفعال الأندروجين، فهو أقل إحداثاً للعابية والعقم وقد الرغبة الجنسية التي تحدثها مضادات الأندروجين الأخرى.

D. مواقع العمل الفعّوية المركبة: تمتلك تأثير مضاد للأندروجين عندما تستعمل عند النساء المصابات بالشعرانية الناتجة عن زيادة إنتاج الأندروجين، يؤثر الأندروجين الموجود في مواقع الحمل على الكبد ويثبط ويؤثر إنتاج الفوليولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG)، الذي ينقص بدوره من تركيز الأندروجين الحر في الدوران.

E. مضطبات تركيب الشروبيد: Ketoconazole، مضاد فطري، يثبط تركيب الشروبيدات الكظرية والقشرية، يستعمل هذا الدواء لتثبيط تركيب الشروبيد الكظري عند مرضى الأورام الانتقالية المستجيبة على الشروبيد،

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في هذا البحث، يجب معرفة الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ومعرفة ميزات المقاربات الرئيسية حتى تتمكن من تميز الأدوية عن بعضها البعض، ويجب معرفة الأدوية الأخرى الهامة وإلى أي مجموعة دوائية تنتمي.

| اسم المجموعة | الأدوية الرئيسية | المقاربات الرئيسية | أدوية أخرى هامة |
|----------------------------------|---|--------------------|----------------------------|
| الاستروجينات الطبيعية | Estradiol | استروجينات منضمة | Estrone, estril |
| تركيبية | Ethinyl estradiol | | |
| مضادات ذرية | Tamoxifen, Raloxifene | | |
| مضطبات الـ Aromatase | Aromatase | | |
| البروستات الطبيعية | Progestosterone | | |
| التركيبية | Norgestrel, medroxy-Progestosterone acetate | Norgestimate | Norethindrone, desogestrel |
| الشروبيدات النشطة | Oxandrolone | | Somatomol |
| مضادات الأندروجين | Flutamide | Cypotosterone | Bicalutamide |
| المضادة للتصلب | | | |
| مضطبات الـ 5- α reductase | Finasteride | | |
| مضطبات تركيبية | Ketoconazole | | |
| أخرى | مشابهات GnRH مواقع حمل مركبة | | |

تتبع كل من العبارات المرفقة أو غير الشامة باجوبة أو متعمات للعبارات. اختر حرف واحد للإجابة المتعم الذي

يكون الأفضل في هذه الحالة.

1. أي من العوامل التالية لا تستعمل كمائع حمل فموي أو عن طريق الزرع؟

- (A) Clomiphene
- (B) Ethinylestradiol
- (C) Mestranol
- (D) Norethindrone
- (E) Norgestrel

2. جميع التأثيرات التالية تعتبر مراقبة لاستعمال موانع الحمل الفموية ما عدا

- (A) نزوف
- (B) تناقص خطورة سرطان بياض الرحم
- (C) زيادة خطورة التشوهات الخلقية بنقص الشوية
- (D) زيادة خطورة سرطان الثدي
- (E) التشايب

3. أي من الآتي لا تشير تأثير مميز للإندروجينات والمثبوتات البنية؟

- (A) يرقان إندسادي وارتفاع مستوى AST في الدم عند الرجال الكحول
- (B) غير الشعين النوية عند النساء
- (C) زيادة سريان الحليب عند المرضعات
- (D) زيادة حجم العضلات
- (E) الزيادة النوع عند النساء البياض

4. امرأة عمرها خمس سنوات، تصوير الثدي لديها إيجابي، خضعت لاستئصال كارسينوما صغير الخلايا مع تحريف عند الحواشي، أيدي التحليل الكيميائي الحيوي وجود مستقبيلات استرويدينية وبروجسترونية، سوف تعطي بعد هذا الإجراء ما يلي:

- (A) Danazol
- (B) Flutamide
- (C) Leuprolide
- (D) Mifepristone
- (E) Tamoxifen

5. وجد لدى رجل بالغ من العمر ستين عاماً، كتلة في البروستات مع ارتفاع PSA (المستشعر النوعي لبروستات) في فحص الدم. أظهر الزرع المنطوق لديه (MRI) عقد لغاوية متضخمة في أسفل البطن، وأظهر الصورة الشعاعية البسيطة وجود آفتين شافيتين على الأشعة في عظام الحوض، ربما يستفيد هذا المريض من المعالجة الآتية ما عدا:

- (A) Cypaterone
- (B) Flutamide
- (C) Rencenazole
- (D) Leuprolide
- (E) Mifepristone

6. تشكي امرأة شابة من ألم يفتي حاد في أثناء الدورة الشهرية، يشير التقييم الدقيق لديها وجود ترسبات عظائية عامة في الحوض اليربواشي فإن العلاج الأكثر ملائمة لهذه الموضوعة سوف يكون

- (A) Flutamide J1
- (B) Medroxyprogesterone acetate J1 حفا عضليا
- (C) Norgestrel J1 عن طريق الزرع
- (D) Oxandrolone J1 عن طريق الحقن العضلي
- (E) Raloxifene J1 فموي

7. يجب أن لا يستعمل Diethylstilbestrol عند النساء الحوامل لأنه يتراكم مع الآتي

- (A) تطور الخثار الوريدي العميق عند الحمل
- (B) ثابت الأعضاء التناسلية الخارجية عند المربية الذكور
- (C) العقم وتطور سرطان مهبل عند المربية البنات
- (D) الإجهاض
- (E) تذكور الأعضاء التناسلية الخارجية عند المربية من الفئات

8. الخاصة الهامة لـ SERMs هي
 - (A) تعمل كمقلد في بعض الأنسجة ومعاكس في أنسجة الأخرى
 - (B) يعمل مستقيل مرتبط بالأنشاء البلاسمي وحيد
 - (C) يمتلك فعالية مقلدة أستروجينية وprogesterone
 - (D) يبطئ أنزيم Aromatase الضروري لتكوين الإستروجينات
 - (E) يسبب تأثيرات أستروجينية دون ارتباطه مع المستقبلات الأستروجينية
9. يمتلك Finasteride فعالية من الوقاية من الصلع النموذجي الذكري من خلال قدرته على
 - (A) معاكس تنافسي على مستقبلات الأندروجين
 - (B) نقص تحرر حثاات الأندروجين
 - (C) زيادة التركيز البلاسمي لـ SHBG
 - (D) تثبيط تكوين التستوسترون
 - (E) إقصاء إنتاج ديهيدروستسترون
10. مريضة بعد سن اليأس عمرها 52 عاماً لديها دليل على الإصابة بنقص الكثافة العظمية. فروت مع طبيبها العلاجية Raloxifene أو إعطاء معالجة دوائية مشاركة بين أستروجينات المركبة مع الـ medroxyprogesterone استنبات، أي من الخصائص المرضية الأكثر احتمالاً والتي تجعلهم يختارون الـ Raloxifene ؟
 - (A) سوابق استئصال رحم
 - (B) سوابق التهاب مهبلي
 - (C) التهاب مفاصل رثواني
 - (D) قصة عائلية قوية للإصابة بسرطان الثدي
 - (E) الشكاية من الهبات الساخنة

الأجوبة:

1. يؤثر الكلوفين، كمقلد جزئي، على النخاع الفقري لإفراز حثاات الأندروجين، وبالتالي يشبه حدوث الإباضة، ليس له تأثير موند للإخصاب. الجواب (A).
2. ترتفع مواقع العمل الفعوية بنقص خطورة الإصابة بكل من سرطان المبيض وسرطان باطن الرحم. الجواب (D).
3. الأندروجينات، تشبه الأستروجينات، حيث تنقص تحرر أندرولاكتين النخاعي وتثبط سيلان العنكب. الجواب (C).
4. لقد أثبتت فائدة الـ Tamoxifene كملاخ إضافي في سرطان الثدي، حيث ينقص هذا الدواء من نسبة عود حدوث السرطان. الجواب (E).
5. تفيد أغلب مضادات الأندروجين في الأورام المعتمدة على الأندروجين. الـ Mefenatone (486 RU) يمتلك تأثيرات على مستقبلات المسترويدات القشرية السكرية والprogesterone ولكن لا يثبط تأثيره مستقبلات الأندروجين. الجواب (E).
6. في انشداد بطانة الرحم، يعتبر تثبيط ونظيفة المبيض وإنتاج المسترويدات القشرية مفهوماً. إن إعطاء Medroxyprogesterone حقناً عضلياً بهجمات عالية نسبياً لمدة ثلاثة أشهر يؤدي على تثبيط ونظيفة المبيض عن طريق تثبيط إنتاج النخاعي لحثاات الأندروجين. الجواب (B).
7. يعتبر الـ Diethylstilbestrol (DES) مقلد أستروجيني غير مسترويدي، لعدة عقود سابقة، استعمل هذا الدواء بدون ترشيد عند الحوامل، فإدى إلى ظهور أذيات جنينية عند الزرية الإناث كانت سبباً للنقص وأشكالاً نادرة من سرطان المهبل. لهذا السبب يجب عدم استعمال هذا الدواء عند النساء الحوامل. بينما لا يؤدي الأدوية الأستروجينية الأخرى نفس هذه التأثيرات، إن الأستروجينات تزيد من خطورة الإصابة بالخلل الوراثي العميق، ولكن ليس هذا هو السبب في تقادي استعمال الـ DES. الجواب (C).
8. تظهر الـ SERMs مثل الـ Tamoxifene تأثيرات نسجية نوعية أستروجينية ومضادة للأستروجين. الجواب (A).
9. يعتبر الـ Finasteride مثبطاً 5- α -reductase، الأنزيم المسؤول عن تحويل التستوسترون إلى ديهيدروستسترون، الجواب (D).
10. يحسن كلاً من الأستروجينات المقترنة والـ Raloxifene الكثافة العظمية المعتمدة ويقي من تظخل العظام. يعتبر الـ Raloxifene يميز عن باقي مقلدات مستقبلات الأستروجين، هما أنه يمتلك تأثيرات معاكسة على مستوى نسج الثدي وتأثير مقلد ضئيل على بطانة الرحم. فإذا تم استئصال الرحم جراحياً، فإن تأثيره المنظمة الرحمية موضع نقاش. يعتبر Raloxifene الاختيار الأفضل من مقلدات الأستروجين الشامة عند المريضات ذوات القصة العائلية القوية لسرطان الثدي، حيث لا يزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي ويعمل أيضاً بنقص خطورة الإصابة به. الجواب (D).

اجوية المهارات الحفظية: السيتروروم P450 وموانع الحمل الفموية
(انظر الفصل 4 و61)

1. تستقلب الستيرويدات القلبية ومشتقاتها بشكل رئيسي بواسطة السيتروروم P450 3A4 (CYP3A4). تتضمن حالات الأنزيم CYP3 A4 الباربيتورات، الكارامازيبين، الستيرويدات القشرية، الكريزوفولجين، Nefinavir، النيفيتريدين، pioglitazone، ريفامبين و rifabutin. تتحسن فعالية موانع الحمل الهرمونية بمشاركتها مع الكارامازيبين والنيفيتريدين، وهذا يعتبر هام لأن كل من الدوائين الآخرين يمتلكان تأثيراً مشوه للأجنة إن متقوع الشعور للتقييس (John's). وهو عبارة عن منتج عشبي غير نظامي، يحتوي على عناصر تحت الأنزيمات CYP3 A4 وبالتالي تتحسن من فعالية موانع الحمل الفموية.
2. الوفاة من حدوث حمل غير مرغوب فيه، ينصح باستعمال "حبوب منع الحمل المركبة مع جرعة عالية من الأستروجين" (مثال: مستحضر يحتوي على 50mg من الأتيل استراديول)، وكبدل عن ذلك، أو بالإضافة، ربما تستعمل النساء الحواجز لمنع الحمل أو تحول إلى اللولب (IUD).

41 الهرمونات البكرياسية، العوامل المضادة للتسكج وأدوية فرط سكر الدم

الأهداف:

- يجب أن تكون قادراً على:
- وصف تأثيرات الأنسولين على الكبد، العضلات والنسج الدهنية.
- تمييز مستحضرات الأنسولين ومدة تأثير كل منهم.
- وصف المخاطر الرئيسية للمضاعفات بالأنسولين.
- تمييز المجموعات الرئيسة الأربع للأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية ووصف آليات تأثيرها وسميتها.
- إعطاء ثلاثة أمثلة عن المشاركة الدوائية المستخدمة في معالجة النوع الثاني من الداء السكري.
- وصف الاستعمال السريري للفلوكازون.

مفاهيم

تحتوي جزر لانغرهانس البكرياسية أربع أنواع من الخلايا الصماء على الأقل والتي تشمل: A (ألفا، المفرزة للفلوكازون)، B (بيتا، المفرزة للأنسولين) D (دلتا، المفرزة للسماتوستاتين) و F (المنحبة لعديد الببتيد)، وهم هذه الخلايا هي خلايا بيتا المفرزة للأنسولين.



يوجد شكل 4-1: مجموعات الأدوية الخافضة لسكر الدم.

يعتبر الداء السكري المرض البكترياسي الأشيع الذي يتطلب معالجة دوائية، وهو ناجم عن عوز إفراز الأنسولين أو نقص تأثيره. بعالج الداء السكري بمستحضرات عديدة من الأنسولين (تغطي جميعها عن طريق الحقن بالوقت الراهن)، وكذلك تستعمل أنواع من الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموي (شكل 4-1)، الجلوكوكورتيكويد، الهرمون الذي يؤثر على الكبد والقلب والأوعية والسبيل الهضمي يمكن أن يستعمل لمعالجة هبوط سكر الدم عند مرضى الداء السكري.

الأنسولين Insulin

- A. الفيزيولوجيا: يتركب الأنسولين اعتباراً من سلسلة هرمونية تدعى **Proinsulin** وهو عبارة عن 86 حمض أميني في سلسلة واحدة عديدة الببتيد، ينجم عن انقسام هذه السلسلة وإزالتها بشكل معترض يؤدي إلى تشكيل سلسلتين الأولى مؤلفة من 15 ببتيد وهو يمثل الأنسولين والثانية مؤلفة من 31 حمض أميني تؤولف الببتيد C، لا يمتلك كل من سلسلة الأنسولين والببتيد C أية فعالية فيزيولوجية.
- B. التأثيرات: يمتلك الأنسولين تأثيرات شديدة الأهمية على أغلب أنسجة الجسم، مستقبل الأنسولين والذي هو عبارة عن أنزيم تيروزين كيناز متوضع عبر الأغشية، يفسر نفسه مع العديد من البروتينات الخلوية عندما يتم تفعيله. يؤثر الأنسولين في الأعضاء المستهدفة الرئيسية التالية:
 1. الكبد: يزيد الأنسولين خزن الجلوكوز على شكل غلوكوجين في الكبد، وهذا يحتاج لانتقال جزيئات ناقلة للجلوكوز **Glut2** ضمن جدار الخلية، وزيادة تركيب أنزيم بيروفات كيناز، فوسفوفركتوكيناز، والجلوكوكيناز، وتنشيط عدة أنزيم أخرى. ينقص الأنسولين تقويض البروتينات.
 2. العضلات: يسهل الأنسولين تركيب الجلوكوجين والبروتين. يتم تسهيل مرور الجلوكوز إلى داخل الخلايا العصبية من خلال إنسداد جزيئات ناقلة للجلوكوز **Glut4** (إضافية في جدار الخلية).
 3. النسيج الشحمي: يسهل الأنسولين خزن الشحوم الثلاثية من خلال تنشيطه لأنزيم ليباز البلازما وينادى نقل الجلوكوز لداخل الخلايا عبر ناقل الجلوكوز **Glut4**، وانخفاض حل النسم داخل الخلية.
- C. أنواع الأنسولين المتوفرة: الأنسولين البشري يصنع اعتباراً من نأشب الـ **DAN** الجرثومي، وإن الأنسولين للتشريقي المتسق متوفر أيضاً في USA، ولكن بسبب أن نصف عمر الأنسولين قصير، يضع تفاعل في الدوران تم إعداد العديد من المستحضرات لمعالجة الداء السكري التي تسمح بتحويل بطيء للهرمون إلى الدوران. يتوفر أربعة أنواع من الأنسولين اعتماداً على بدء التأثير ومدته التأثير: سريع وقصير فترة التأثير، متوسط التأثير، بطيء بدء التأثير ومدته (جدول 4-1)، تحتوي جميع مستحضرات الأنسولين على الزئبق (مواد أخرى) ونسبة الزئبق إلى الأنسولين تؤثر على نسبة تدمير الهرمون الفعال من مكان الإعطاء وعلى مدة التأثير.
 1. سريع جداً وقصير مدة التأثير جداً: إن **Insulin lispro** عبارة عن أنسولين إنساني متأشب يعطوي حمضين أميين في مواقع متبدلة عما للبروتين والبروتين. تغير المواقع هذه يبدل من الخواص الفيزيائية للبروتين ولذلك ينحل **Insulin lispro** بسرعة في مكان الإعطاء ويدخل الدوران بسرعة أكبر من الأنسولين النظامي المبكر (حوالي مرتين).

جدول 1-4: الأنسولين: أنواعه وفعاليته.

| (الفعالية: ساعات) | | نوع الأنسولين | التأثير حسب حركة الدواء |
|-------------------|-------------|---------------|---|
| مدة التأثير | زمن التأثير | | |
| 4-6 | 0.4-0.25 | إنساني، معدل | سريع جداً Insulin Isopro |
| 7-8 | 3-4.5 | انصالي، خثري | سريع التأثير Insulin isophane USP (regular crystalline insulin) |
| 24-18 | 12-8 | إنصالي، خثري | معتدل التأثير (isophane suspension USP) |
| 24-18 | 12-8 | إنصالي، خثري | Lente insulin (lente zinc suspension USP) |
| 24-18 | 16-8 | إنصالي | مدبر التأثير Ultralente insulin (insulin zinc suspension extended USP) |
| 7-8 | لصيلة 2-4 | إنصالي، معدل | معتدل التأثير جداً Insulin glargine |

ويعتبر الأنسولين سريع بدء التأثير جداً مناسباً للاستعمال مباشرة قبل الطعام، ويختلف أيضاً عن باقي مستحضرات الأنسولين الأخرى بأن زيادته جرعة تزيد من شدة تأثيره وليس من مدة التأثير.

2. الأنسولين السريع التأثير: الأنسولين النظامي المبكر، مستحضر سريع بدء التأثير يستعمل ويبدأ به الحالات الإنشائية أو يعطى تحت الجلد في الحالات العادية لوحده، مشاركة مع مستحضرات مؤتمتة أو مدينة التأثير، قبل تطوير الـ Insulin isopro كان الأنسولين النظامي المبكر الدواء الرئيسي المستعمل لضبط الماء السكري ولكنه يتطلب إعطاءه قبل الوجبة بساعة أو أكثر.

3. متوسط التأثير: تشمل هذه المستحضرات معلق الإيزوفان أنسولين (NPH Insulin) ومعلق التت، يعطى كلا هذين المبتعثرين عن طريق تحت الجلد حقناً، وغير مناسبين للإعطاء الوريدي، عندما يبرأ الحصول على أنسولين معتدل فإنه يفضل استعمال NPH Insulin مع الأنسولين النظامي، لأن التت أنسولين قد يؤخر بدء تأثير الأنسولين النظامي.

4. الأنسولين بطيء التأثير: يعتبر الأترالنت أنسولين الشكل البطيء التأثير من الأنسولين، يعطى عادة عند الصباح فقط أو صباحاً ومساءً، لتؤمن المستويات المطلوبة من الأنسولين على مدى 24-12 ساعة، قد يتم الحصول على مستوى الأنسولين الأساسي المطلوب بإعطاء الأنسولين النظامي أو الـ isopro نوع Lente خلال اليوم يتم تغذية الحاجة للوارد من الكريوجينات. إن الأنسولين glargine عبارة عن الأنسولين البشري المعدل، وهو مستحضر طويل التأثير جداً، ويعطى بمستويات من الأنسولين الأساسي بدون وصوله لتراكيز عالية وينتج تأثيره لأكثر من 24 ساعة، إن البروتامين ذلك أنسولين هو شكل آخر للأنسولين مديد التأثير ولم يعد يستخدم في الـ USA، يظهر الجدول 1-4 مستحضرات الأنسولين مصنفة حسب مدة وزمن تأثيرها.

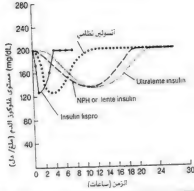
5. أجهزة تحرر الأنسولين: يعتبر الحقن تحت الجلد الطريقة القياسية للعلاج بالأنسولين باستعمال حقنة وأبر مناسبة، هناك طرق أخرى أكثر ملائمة لإعطاء الأنسولين منها ما هو متوفر للاستعمال ويعتبرها قيد التجارب السريرية.

أ. أقلام حقن الأنسولين المحمولة: تستعمل لتسهيل الحقن تحت الجلد، بعضها يحتوي على قطع قابلة للتبديل بينما هناك أقلام أخرى معدة للاستعمال مرة واحدة فقط.

ب. أجهزة تحرر الأنسولين: توضع تحت الجلد ويهدد الحالة تقادى الإعطاء الوريدي المتعدد لحقن الأنسولين تحت الجلد وبالتالي يستطيع المريض أن يمارس نشاطاته اليومية بسهولة، إن مضخات الأنسولين المبرمجة مسبقاً، تحرر الأنسولين بثبات على مدى 24 ساعة، ويمكن ضبط نسبة تحرر الأنسولين بديلاً لتلازم التغيرات في الحاجة للأنسولين (مثل وجبة الطعام أو التمارين).

ج. لا تزال مستحضرات الأنسولين التي تعطى عن طريق الإبر قيد التجارب السريرية، وهذا الشكل يكون أكثر ملائمة وتأثيراً لتغطية الحاجة للأنسولين خلال وجبات الطعام.

6. مخاطر استعمال الأنسولين: يتعرض المريض الذين يستعملون الأنسولين لتوحيش من المضاعفات: هبوط سكر الدم الناتج عن زيادة تأثير الأنسولين وتأثيرات سمية مناعية، ناتجة عن تطوير الأجسام، هبوط سكر الدم يتسم عن الجاذبات الخطيرة لأنه قد يسبب أية دماغية، وهذا يتطلب الإعطاء السريع للمفوكوز (سكورات) عن طريق الفم، مفوكوز عن طريق الوريد) أو الفلوكاكوز (حقناً عضلياً)، إن المرضى المصابين بأمراض كلوية متقدمة، والمستثنى والأطفال دون عمر سبع سنوات أكثر استعداداً للإصابة بالتأثيرات الضارة لهبوط سكر الدم.



الشكل 41-2: يبدى فترة تأثير الأنواع المختلفة من الأنسولين (لدى مريض سكري مصاب). فترات التأثير المبينة هي ناتجة عن استعمال جرعات علاجية من الأنسولين، ما عدا الـ *Insulin lispro*، حيث تزداد مدة تأثيره بإزدياد الجرعة.

يعتبر تشكيل أمتداد للأنسولين الشكل الأشيع والأهم بالتسمية المضاعفات المناعية المحددة باستعمال الأنسولين، والتي تؤدي إلى مقاومة تأثير الدواء أوضاعفات تحسسية. يعتبر الأنسولين البشري أقل تشكيلاً للأضداد من الأنسولين الحيواني. يعتبر الحثل الشحمي، وهو تغير النسيج الشحمي في مكان حقن الأنسولين شائع نسبياً في الماضي، إن استعمال الأنسولين المنقى والذي يعتبر من الأشكال الأقل ممتصية قد أدى إلى منع حدوث هذا الاختلاط.

الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية

تستعمل أربع مجموعات من الأدوية عن طريق الفم لمعالجة الداء السكري، الأدوية المعرضة على إفراز الأنسولين، البيغوانيد، تيازوليندين ديون ومثبطات ألفا - غلوكوزيداز. يبين الجدول 41-2 بعض هذه الأدوية.

جدول 41-2: الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية.

| اسم الدواء | مدة التأثير (ساعات) |
|--------------------|---------------------|
| Sulfonylureas | حتى 60 ساعة |
| Chlorpropamide | |
| Tolbutamide | 12-6 |
| Glibenclamide | 24-12 |
| Gliclazide | 24-10 |
| Glyburide | 24-10 |
| Meglitinides | 5-1 |
| Repaglinide | |
| Bepaglinide | 12-10 |
| Metformin | |
| Thiazolidinediones | 24-15 |
| Pioglitazone | |
| Rosiglitazone | 24< |
| مثبطات Glucosidase | |
| Acarbose | 4-3 |
| Miglitol | 4-3 |

A. الأدوية المخرضة على إفراز الأنسولين:

1. **الأليات والتأثيرات:** إن الفعل الرئيسى لمخرضات إفراز الأنسولين هو تثبيته تحرر الأنسولين الداخلى للشئ. تنقل مركبات الملقونيل يوريا أقية البوتاسيوم إلى الأضلية الخلوية لخالها بيتا لا تفرجاس البشريانية مما يؤدى لنزع استقطاب الخلية وبالتالى تؤدى لتحرر الأنسولين. لا تعيد مخرضات إفراز الأنسولين عدد المرضى المعلنين بنقص وظيفة خلايا بيتا البشريانية. هذه الأدوية قد تنقص أيضاً تحرر الغلوكوجين وتزيد من عدد مستشكلات الأنسولين إلى التيسج المحيطية. إن الجيل الشالى من مركبات الملقونيل يوريا **tolazamide** (glimepiride, glipizide, glyburide) يعتبر أكثر قوة وأكثر استعمالاً من المركبات القديمة مثل **tolazamide** و **chlorpropamide** (أخرى). إن **Repaglinide** هو مخرض إفراز الأنسولين حديث الاستعمال ينتمى إلى المجموعة الكيميائية التى تدعى **meglinide** وهو يعزى تحرر الأنسولين من خلال ارتباطه مع أقية البوتاسيوم إلى خلايا بيتا لانفراشس إلى مستوى غشائى الخلية. إن الاختلاف الهام ما بين **Repaglinide** ومركبات الملقونيل يوريا هو سرعة تأثير وقصر مدة التأثير للمركبات الحديثة (جدول 2-4). وهي تتخذ قبل وجبة الطعام مباشرة بهدف ضبط تركيز الغلوكوز بعد وجبة الطعام.

2. **السمية:** تعتبر التأثيرات الجانبية غير شائعة نسبياً لمركبات الملقونيل يوريا، وبالتى مقلد هبوط وسكر الدم نتيجة زيادة الجرعة، الانفعالات الجلدية (أحياناً) أو الحساسية. يمتلك **Chlorpropamide** فترة تأثير مديدة لذلك فإن أمراض الكلية والكبد قد تزيد من مستوىاته البلاسمية. بسبب قوة تأثيرها الجوار، ويعتبر **Metformin** الدواء الرئيسى المستعمل في **USA**. ما يعزى مركبات البيوفلواندين عن الملقونيل يوريا بأنها لا تحدث هبوط سكر الدم. تسبب مركبات البيوفلواندين تأثيرات جانبية وسمية أهمها اضطرابات هضمية (غشائى، إسهال) وحمضات كيتية، خاصة عند مرضى الكلية والكبد والكحوليين والحالات التى تعذب إلى نقص أكسجة (نمو الوظيفة الكلية الرئوية المزمنة). كذلك يملك **Metformin** امتصاصاً قليلاً من **B₁₂**.

C. Thiazolidinediones

1. **الأليات والتأثيرات:** تنقص هذه المركبات حساسية الأنسجة المستهدفة للأنسولين. **Troglitazone** كان أول مركب من هذه المجموعة ولكنه سحب من الأسواق في العديد من البلدان كونه يسبب سمية كبدية. يعبّر أن **propiozazone** و **rosiglitazone** يمتلآن تأثيرات أقل خطورة على وظيفة الكبد. الألية التى تعمل بها لهذه المجموعة من الأدوية غير واضحة تماماً ولكن ربما مستقبل نووى من نوع **(PPAR-γ receptor)**. ينظم هذا المستقبل النوى انتماع المورثات البروتينية المشفرة على مستوى استقلاب الكاربوهيدرات والليبيدات. يزيد **glitazone** التقاط الغلوكوز من قبل العضلات والانسج الشحوى ويثبط استحداث الغلوكوجين الكبدية، ويملك تأثيرات على استقلاب الشحم وتوزعها في الجسم. تنقص مركبات **Thiazolidinediones** قرحى سكر الدم الهامى وما بعد العرجية الطمعية وتستعمل كعلاجية وحيدة أو مشاركة مع الأنسولين أو مع المركبات الأخرى الخافضة لسكر الدم القوية.

2. **السمية:** إذا استعملت هذه المركبات لوحدها فإن هبوط سكر الدم نادراً الحدوث، قد تسبب ورمات وفقر دم خفيف. بحث أن **troglitazone** و **Pioglitazone** السيكروروم **P450** (خاصة الأيزيم الشئ **3A4**)، وبالتالى فهي تنقص من التراكيز البلاسمية للأدوية التى تستقلب بهذه الأيزيمات (مثل موانع الحمل القوية، سيكلوسبورين).

1. **مشتقات α-Glucosidase:** إن **acarbose** و **miglitral** هما مشابهات للكاربوهيدرات ويمعان على تثبيط أنزيم **α-glucosidase** المعوى. الأنزيم الذى يعتبر ضرورى لتفكك مركب الشاء والسكريات الشائية والفضيلة إلى سكريات أحادية يمكن أن تشل إلى خارج لمعة الأمعاء إلى الدوران. كتشوية ليطم الامتصاص ينته بعض إنزيم سكر الدم بعد الوجبة الطمعية. لا يؤثر على مستوى سكر الدم الضيامى. يمكن استعمال هذين الدواءين كعلاجية احتائية أو مشاركة مع الأدوية الخافضة لسكر الدم الأخرى، تشمل التأثيرات الجانبية الرئيسة لهذه المجموعة إسهال واضطرابات هضمية وآلام بطنية ناجمة عن زيادة تخمر الكاربوهيدرات غير المتسابة بواسطة جراثيم القولون.

في حال شكاية المرضى المعالجين ببشيطات الـ *glucosidase* من هبوط سكر الدم فمعالج هؤلاء المرضى بإعطاء الغلوكونز فموياً (*dektrose*) ولا يعطى السكراروز لأن امتصاص السكراروز سوف يكون متاخر.

علاج الداء السكري:

يشخص الداء السكري بناءً على أكثر من معيار لسكر الدم الصيامي والذي تكون فيه قيمة تزيد عن 140 مغ/دل، وقد تم تحديد نوعين رئيسيين من الداء السكري: التمتع الأول من الداء السكري وعادة يبدأ خلال الطفولة وينجم عن تغيرات مناعية تسبب تخريب كبير لخلايا بيتا البنكرياسية. التمتع الثاني من الداء السكري عبارة عن اضطراب تدريجي متطور يتظاهر بزيادة المقاومة للأنسولين ونقص السمة الإفرازية للأنسولين أيضاً وهذا النوع عادة يمرحلة الكوثة ويتوافق غالباً مع البدانة. إن التمتع الثاني من الداء السكري أكثر شيوعاً من التمتع الأول، حيث أثبتت الدراسات أن التمتع الثاني من الداء السكري يصيب أكثر من 20٪ من الأمريكيين فوق عمر 65 عاماً، القصة السريرية وسبب المرض لهذين النوعين يختلفان بشكل واضح. ولكن المعالجة في كلا الشكلين تمتدح إلى إنشاء شديد إلى الحمية، تركيز سكر الدم الصيامي وبعد وجبات الطعام وإلى التركيز الحصيلي للهيوموغلوبين الغليكوزي (HbA_{1c}) الذي يعتبر مؤشر لسكر الدم.

A. التمتع الأول من الداء السكري: تتضمن معالجته الحمية، إعطاء الأنسولين حقناً (مزيج قصير، مفيد التأثير للمحافظة على مستوى ثابت لسكر الدم خلال النهار والليل). والانتباه من قبل المرضى إلى العوامل التي قد تزيد من حاجته للأنسولين مثل التمارين، الإثارة، وأشكال أخرى من الشدة، وتغير الحمية الغذائية. تطوير الدراسات الحديثة إلى أن ضبط سكر الدم يلحّكم من خلال المعابر المتكررة للسكر الدموي وإعطاء الأنسولين. ينقص خطورة الاختلالات الوعائية، التي تشمل إصابة الكلية والشبكية. ولكن ذلك يزيد من خطورة هبوط سكر الدم ومع ذلك تبقى فائدته أفضل في ضبط سكر الدم.

B. التمتع الثاني من الداء السكري: عبارة عن اضطراب تدريجي متطور. وبالتالي فإن المعالجة للمرضى الحاصب تزداد شدتها مع الزمن. فهي تبدأ بإتفاض الوزن وضبط الحمية عادة ما تكون المعالجة البدئية بواء وحيد من الجيل الثاني مركبات السلفونيل يوريا (*glipizide*، *glyburide*)، وقد يستخدم Metformin أو مركبات الـ *Thiazolidinediones*. شدة ما يكون الاستجابة للمعالجة البدئية جيدة، ولكن يشاهد قصور ثانوي أو نقص الاستجابة العلاجية بعد خمس سنوات بشكل شائع. تستخدم خافضات سكر الدم القوية بشكل متزايد بالاشتراك مع بعضها أو مع الأنسولين للحصول على سيطرة أفضل على سكر الدم والإقلال من التأثيرات السمية الدوائية. بما أن التمتع الثاني من الداء السكري يشمل على المقاومة على الأنسولين يعيد كتابة إفران الأنسولين فهذا بدوره يشكل استعجاب الدوية تعمل على زيادة فعل الأنسولين *thiazolidinediones*، *metformin* أو مثبطات *α-glucosidase* مع أدوية تزيد من الأنسولين (معرضات إفران الأنسولين أو الأنسولين). تشاهد الأدوية الجديدة التأثير *thiazolidinediones*، *metformin*، *sulfonylureas*، بعض مستحضرات الأنسولين) في ضبط سكر الدم الصيامي وما بعد الوجبات الطعامية بينما الأدوية قصيرة مدة التأثير *repaglinide*، مثبطات *glucosidase*، الـ الأنسولين النظامي، *insulin lispro* تستهدف فقط مستويات سكر الدم ما بعد الوجبات الطعامية. وكما هي الحالة في التمتع الأول، فقد أظهرت التجارب السريرية الحديثة أن ضبط سكر الدم المحكم عند مرضى التمتع الثاني من الداء السكري ينقص من الاختلالات الوعائية.

مهارة حفظية: الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني (انظر الفصل 11)

يرتبط الداء السكري مع ارتفاع الضغط الشرياني في عدة نقاط هامة. تؤهب البدانة إلى ارتفاع الضغط الشرياني والتمتع الثاني من الداء السكري، لذا يشكو العديد من المرضى من هذين المرضين. كلا المرضين يسببان آذية كلوية ويؤهبان لجرح الشريان الكلبي. تقترح تجربة سريرية كبيرة على مرضى التمتع الثاني من الداء السكري، أن عدم الضبط الجيد للضغط الشرياني يفاقم من إصابة الأوعية الدموية الدقيقة مع مرور المرضى الزمن. وينسب هذه الروابط، فمن الأهمية بمكان معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى الداء السكري.

1. حدد المجموعات الدوائية الرئيسية المستعملة في المعالجة المزمعة لارتفاع الضغط الشرياني الأنسليسي.
2. أي من المجموعات الدوائية هذه تمتلك خصائص نوعية لاستعمالها عند مرضى الداء السكري.

الأجوبة على هذه الأسئلة توجد في نهاية الفصل.

المؤهلات المنكرية، العوامل المعادة للمسكر، وأدوية فرط سكر الدم/365

أدوية فرط سكر الدم: الفلوكازون

A. الفلوكازون

1. الخصائص الكيميائية، الألية التأثير، والتأثيرات: يفرز الفلوكازون من خلايا ألفا البنكرياسية، وهو يشبه شبيه للأستروين، ولكنه يختلف عنه بأن يعمل على مستقبلات البروتين المزدوجة، تتواجد مستقبلات الفلوكازون على مستوى القلب والعضلات المساء والكبد وتقبل هذه المستقبلات يؤدي إلى تنبيه الأدينيل سيكلاز وبالتالي يزيد من cAMP داخل الخلية، وتكون الاستجابة حسب نوع التنبيه، على مستوى القلب تؤدي إلى زيادة نظم القلب وقوة انقباضه، وبما الكبد تزيد حل الفلوكوجين وتزيد أيضاً من استحداث الفلوكوز، وترخي العضلات المساء بشكل خاص على مستوى جهاز الهضم.

2. الاستعمالات السريرية: يستعمل الفلوكازون في معالجة هبوط سكر الدم الشديداً عند مريض الداء السكري، ولكن تأثيراته الزائدة لسكر الدم تتطلب سلامة معالين الفلوكوجين الكبدية، يعطى الدواء عن طريق الفم أو الوريد، وهو يستعمل أيضاً في التصوير الشعاعي للأعضاء واليمن عندما تكون إبطاء حركة الأمعاء ضرورية للدراسة المثالية، وكذلك يعثر الفلوكازون الطريقة الأنجع في تغيير زيادة الجرعة المعتاد بمضادات بيتا، حيث يعمل على تنبيه القلب المنشط، وذلك بزيادته لل cAMP القلبية دون الحاجة لمستقبلات بيتا.

قائمة الأدوية

تتميز الأدوية التالية عناصر عامة في هذه المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، بينما العوامل الأخرى يجب معرفة إلى مجموعة فوائدها.

| اسم المجموعة | الأدوية الرئيسية | عوامل أخرى عامة |
|---|---|---|
| Insulin | Insulin, human, regular Lente, NPH, isophane Insulin glargine | |
| محررات سكر أو الاستروجين Sulfonylureas | Glibenclamide | Chlorpropamide, tolazamide Tolazamide, glibenclamide, glibenclamide |
| Glucosidase Inhibitors | Acetaminophen | |
| Insulin analogs | Insulin analogs | |
| Insulin analogs | Insulin analogs | |
| Insulin analogs | Insulin analogs | |

الأسئلة

توجيهات: تتبع كل من العبارات المرفقة أو غير التامة بأجوبة أو متعمات للعبارة، اختر حرف واحد للإجابة أو متعم

للعبارة، حيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارة 1-2: صبي عمره 13 عام مصاب بالسكري الأول من الداء السكري، أحضر للمشفى لشكاية من العطش. تشمل الموجودات المخبرية لديه وجود فرك سكر الدم شديد، حمض كيتوني وال pH الدم 7.15.

1. للحصول على معالجة سريعة للحامض الكيتوني عند هذا الحبيب السكري، فإن الدواء المضاد للداء السكري

الأكثر مناسبة للاستعمال هو:

(A) Crystalline zinc insulin

(B) Glyburide

(C) isophane (NPH) insulin

(D) Tolazamide

(E) Ultralente insulin

2. من المضاعفات الأكثر شيوعاً للعلاج بالأستروين عند هذا المريض تكون

(A) متلازمة فرط التمديد ناقصة السوديوم

(B) نقص سكر الدم

(C) زيادة التمديد للزفر

(D) التهاب البنكرياس

(E) ارتفاع الضغط الشرياني الشديد

3. امرأة تبلغ من العمر 24 عام مصابة بالتمتع الأول من الداء السكري ترغب بضبط محكم للداء السكري وذلك لتخمين الإنذار طويل الأمد لديها. أي من البروتوكولات العلاجية التالية تعبر أكثر ملائمة؟
 (A) حقن مضحية من مزيج اللث والالترالنت أنسولين
 (B) حقن مضحية من مزيج النظامي واللت أنسولين
 (C) حقن مضحية ومضحية من الأنسولين النظامي. تزود بكميات قليلة من اللث أنسولين خلال وجبات الطعام.
 (D) حقن مضحية للالترالنت أنسولين. مزودة بكميات قليلة من أنسولين Lispro خلال وجبات الطعام.
 (E) حقن مضحية من السيمبلكنت أنسولين. ومضحية من اللث أنسولين.
4. أي من الأدوية التالية لا تعرض على تحرير الأنسولين داخلي المنشأ؟
 (A) Chlorpropamide
 (B) Glipizide
 (C) Glipizone
 (D) Repaglinide
 (E) Tolazamide
5. لا تشمل تأثيرات الأنسولين:
 (A) ينقص تحول الدهون الأمينية إلى غلوكوز
 (B) ينقص استحداث الغلوكوز
 (C) يزيد دخول الغلوكوز لدخل الخلية
 (D) يعرض أنزيم الليبو بروتين ليباز
 (E) يثبه حل الغلوكوجين
6. مريض بدين عمره 54 عاماً مصاباً بالتمتع الثاني من الداء السكري وتديه قصة كحولية لذا من المحتمل عدم إعطائه Metformin لأنه يزيد من خطورة حدوث:
 (A) تفاعلات شبيهة بالديسلفيرام
 (B) زيادة في الوزن
 (C) نقص سكر الدم
 (D) جفاف لبني
 (E) انصمام كبدي شديد
7. أي من الأدوية التالية تؤخذ خلال القسم الأول من الطعام بهدف تأخير امتصاص الكاربوهيدرات الوارد مع الغذاء؟
 (A) Acarbose
 (B) Colempal
 (C) Glipizide
 (D) Pioglitazone
 (E) Repaglinide
8. إن مستقبل 5-PPAR الذي يتصل بالـ Thiazolidinediones يزيد حساسية النسيج تجاه الأنسولين من خلال:
 (A) تقليل الأدينيل سيكلاز وزيادة cAMP داخل الخلايا.
 (B) تعطيل النشط الخلوي للواقل الغلوكوز Glu2
 (C) تثبيط حمض الـ glucosidase، الأنزيم المسؤول عن تغرب سبيل الغلوكوجين
 (D) تنظيم تناسخ المورثات المسؤولة عن استخدام الغلوكوز
 (E) تثبيع فعالية التيروزين كيناز التي تفسفر مستقبل الأنسولين
9. أي من الأدوية التالية أكثر شيوفاً بإحداثها للهبوط سكر الدم عند استخدام كملاخ وحيد في معالجة التمتع الثاني من الداء السكري؟
 (A) Acarbose
 (B) Glyburide
 (C) Metformin
 (D) Miglitol
 (E) Rosiglitazone
10. أي من هؤلاء المرضى أكثر احتمالاً أن يبالغوا بالغلوكاين وريدنياً؟
 (A) امرأة عمرها 18 عام، تناولت جرعة كبيرة من الكوكالين وضغط الدم لديها الآن 115/195
 (B) امرأة عمرها 27 عام، مصابة بإسهال حاد ناجم عن إصابة معدية التهابية متقاربة
 (C) أنثى عمرها 57 عام مصابة بالتمتع الثاني من الداء السكري لم تتناول دوائها الـ glyburide منذ ثلاثة أيام
 (D) رجل عمره 62 عام مصاب ببطء قلبي شديد مع هبوط ضغط شرياني نتيجة تناول جرعة كبيرة من الـ Atenolol
 (E) ذكر عمره 74 عام مصاب بجفاف لبني كمضاعفة لإنتان شديد وصدمة

لقد وضع تشخيص داء السكري من النمط (1) لهذه الحالة، الطريقة المتبعة لا تدبر هذه الحالة هي الجمعية والأنسولين، ولا تقيد، خافضات سكر الدم القوية في النمط الأول من الداء السكري.

12. يجب على المرضى مراقبة مستوى سكر الدم وسكر البول لمساعد في ضبط جرعة الأنسولين، السبب الرئيسي (أكثر تواتراً) لضبط جرعة الأنسولين هو وجود العديد من العوامل التي تبدل من تركيزه مثل الحمية والتعارين، الأمراض، إلخ، أثبت الدلائل بأن الضبط المحكم لسكر الدم يترافق بتقسط حدوث مضاعفات الداء السكري طويلة الأمد.

إن الضبط الرئيسي الذي يتم من قبل معظم المرضى هو عدد الوحدات الكلية من الأنسولين المحقون والتسبب ما بين المستحضرات المستعملة سريعة ومتوسطة أو بطيئة التأثير.

أجوية المقاربة الحفظية: الداء السكري والضبط الشرطي المرتفع (انظر الفصل 11)

1. المجموعات الرئيسية النواحية الخافضة للضغط الشرطي تكون: (1) حاصرات مستقبلات بيتا (2) حاصرات α الأدرينية الاصطناعية (مثل Prazosin) (3) حالات الودي مركزية التأثير (مثل كلونيدين) والمثيل دوبا، (4) حاصرات آتية الكالسيوم (مثل الديلتازيم، فينيدين، فيراباميل)، (5) مثبطات أنزيم التحول (ACEI) (مثل الكابتوبريل)، (6) معاكسات مستقبلات الأنجيوتنسين (مثل اللوسارتان) و (7) المدرات الثيازيدية.
2. تجده مثبطات ACE من تطور اعتلال الكلية السكري وتساعد على استقرار وظيفة الكلية. معاكسات المستقبل الأنجيوتنسين ربما تمتلك تأثيرات واقية مشابهة عند مريض السكري، حاصرات مستقبلات بيتا قد تخفي علامات هبوط سكر الدم عند مريض الداء السكري ولكن العديد من مريض السكري المصابين بأمراض قلبية وعائية يعالجون بنجاح بهذا النوع من الأدوية. تبدي دراسة سريرية كبيرة أن ضبط ارتفاع الضغط الشرطي ينقص من الأمراض الوعائية الجهرية المرافقة للداء السكري، شملت هذه الدراسة العديد من المرضى الذين وضعوا على حاصرات مستقبلات بيتا. إن المدرات الثيازيدية تضعف تحرك الأنسولين وتضعف استخدام الفلوكوز من قبل الأنسجة، لذلك فهي ليست من الأدوية المختارة في معالجة مريض السكري.

الأدوية التي تؤثر على العظام وتوازن الدموي للمعادن

42

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين العوامل الجديدة في معالجة فرط كالسيوم الدم.
- تحديد العوامل المنظمة الرئيسية والثانوية في التوازن الدموي المعني للعظام.
- وصف التأثيرات الرئيسية للهورمون جارات الدرق والفيتامين D ومستقلاتها على الأمعاء والكلية والعظام.



الشكل 42-1: مجموعات الأدوية الناشئة في هذا الفصل.

- وصف التأثيرات العلاجية والسمية للستيرويدات D، الكالسيتونين و Bisphosphonates.
- تذكر تأثيرات الستيرويدات الكظرية والفنيد على بنية العظام، وأفعال الهرمونات على مستويات كالسيوم الدم.
- تحديد التأثيرات العلاجية والسمية لشاردة الفلور.

المشاكل

يعتبر كلاً من الكالسيوم والفوسفور عنصرين هامين على مستوى العظام، وهما أيضاً هامين في وظيفة خلايا أخرى في الجسم، وتتمثل العظام مخزن لهما. إن كلاً من الهرمون جارات العظم (PTH) والفيتامين D لهما دوراً هاماً وأساسياً في تنظيم التوازن العنصري للعظم، يعتبر كل من الكالسيتونين والستيرويدات السكرية المسكونة والأستروجينات ذات أهمية قليلة كموامل منظمة. هناك عوامل خارجية تستعمل في معالجة اضطرابات تمنع العظام (مثل تخففل العظام واء باجيت) تشمل ال Bisphosphonates وال Fluorides والأستروجينات (الشكل 42-1).

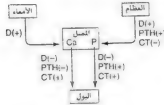
مواد غدية المنشأ

A. هرمون جارات العظم: (PTH) يتألف من 84 حمض أميني ببتيدي، يؤثر على مستقبلات الهرمون G القشائية فيزيد من cAMP في العظام والانبوب البولي. الجرعات العالية من هذا الهرمون تؤدي لزيادة كالسيوم الدم وتقصان الفوسفور عن طريق زيادة الارتشاش العظمي (الشكل 42-2). الجرعات المنخفضة من هذا الهرمون (مستويات فيزيولوجية) يعمل على زيادة التشكل العظمي.

مهارات حفظية: الهرمونات والكالسيوم (انظر الفصل 15)

1. تعتبر الكلية منظم هام لتركيز الكالسيوم في الدم. تؤثر المعبد على الهرمونات على تصفية الكالسيوم من الكلية.
 2. ما هي الآليات المسؤولة عن تأثيراتهم؟
 3. ما هي الأهمية السريرية لهذه التأثيرات؟
- تظهر الإجابات على هذه المهارات الحفظية في آخر الفصل.

ال فيتامين D: هو مشتق 7، دي هيدروكسي كولسترول، يتشكل في الجلد تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية. يتواجد الفيتامين D أيضاً في بعض الأطعمة ويستعمل بشكل شائع كمكمل غذائي في الحليب. تتشكل مستحضرات الفيتامين D النعال في الكبد (Calcitriol) والكلية (Santifedinkalantol)، وهما يختلفان



الشكل 42-2، تأثيرات فيتامين D، وهرمون جارات العرق (PTH) والكالسيتونين على استقلاب الكالسيوم والفوسفور، يزيد فيتامين D من امتصاص الكالسيوم من الأمعاء والعظام، بينما PTH يزيد من عود امتصاص من العظام، ينقص كلاً من فيتامين D وPTH من الإخراج البولي للكالسيوم.

عن بعضها إلى مجموعة الهيدروكسيل الجزئية (جدول 42-2). تشمل أفعال فيتامين D (زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء، وتنقص من إخراجها إلى البول، وترفع مستوياتها الدموية) (شكل 42-2، جدول 42-1) ربما يزداد الشكل العظمي بتأثير *Secalciferol* (24-25 ديهيدروكسي فيتامين D). تستعمل مستحضرات فيتامين D ومستقلاتها التركيبية في معالجة حالات الموز والتي تشاهد في سياق قصور الكلية المزمن. الحثل العظمي الموي المتشابه، الخرع الغدائي، وتستعمل أيضاً بالمشاركة مع مستحضر الكالسيوم والمعالجة المعيشية للهرمونات معالجة لخلل العظام عند النساء بعد سن اليأس.

C. الكالسيتونين: عبارة عن هرمون بيتيدي يفرز من الغدة الدرقية، ينقص ارتشاش العظام ومن كلس وفوسفات الدم (شكل 42-2). إن الشكل العظمي لا يضعف بشكل بدني ولكنه يتناقص بشكل أكيد. استعمل هذا الهرمون في الحالات التي يراد بها إنقاص كلس الدم بشكل حاد مثل داء باجيت وفقرت كالسيوم الدم. لقد أثبت دور الكالسيتونين في معالجة لخلل العظام ولكن لا يزال هناك تساؤلات حول استعماله لتطويل الأمد للوقاية من الكسور. على الرغم من توفر الكالسيتونين البشري، فلا يزال الكالسيتونين سالتون (*Salmon*) هو المختار لاستعمال السريري بسبب طول مدة تأثيره وقوة فعاليته، يغطي الكالسيتونين حقناً أو أرداداً.

D. الأستروجينات: إن الأستروجينات ومعدلات مستقبل الأستروجين الاصطناعية (SERMs مثل *raloxifene*) يمكن أن تقي أو تؤخر من الخسارة العظمية لدى النساء ما بعد سن اليأس (فصل 40). ربما يشمل تأثيرها تثبيط الارتشاش العظمي الناتج عن هرمون جارات العرق، بما أن الأستروجين يمتلك فعالية مثبطة في إبطاء تطور لخلل العظام، فالعديد من الخبراء يوصون باستعمال هذه الأدوية (ما لم يكن مضاد استطباب) عند النساء ما بعد سن اليأس.

E. الستيرويدات القشرية السكرية: تمتلك العديد من التأثيرات التي أشر إليها سابقاً (مثل تقويض الهرموني: انظر الفصل 39) حيث تثبط المحافظة على تمعدن العظام. كنتيجة لذلك فإن الاستعمال المزمن لهذه الأدوية سبب شائع لخلل العظام عند الكهول. ولكن تعتبر هذه الهرمونات مفيدة في الحاجة متوسطة لمدة لحالة فرط كالسيوم الدم.

جدول 42-1، تأثيرات هرمونات جارات العرق وفيتامين D على الأمعاء والكلية والعظام

| المصنوع | PTH | فيتامين D |
|-------------------|---|---|
| الأمعاء | زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور (عن طريق زيادة إنتاج 25-ديهدروكسي فيتامين D) | زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفور (بواسطة 25-ديهدروكسي فيتامين D) |
| الكلية | تنقص من إخراج الكالسيوم وتزيد إخراج الفوسفور | قد تنقص من إخراج الكالسيوم والفوسفور بواسطة 25-ديهدروكسي فيتامين D |
| العظام | الجرعة المعالجة: تزيد ارتشاش الكالسيوم والفوسفور الجرعة التثبيطية: قد تزيد من الشكل العظمي | تزيد الارتشاش الكلسي والفوسفور عن طريق 25-ديهدروكسي فيتامين D، قد تزيد الشكل العظمي بواسطة 25-ديهدروكسي فيتامين D |
| المستويات المتصلة | تزيد كالسيوم المتصل، وتنقص فوسفور المتصل | تتأصل في كلس وفوسفور المتصل |

جدول 42-2: فيتامين D ومستلآاته الموقرة سرورياً ومشاآاته.

| الاسم الكيمآاس | الاسم العلمى ومختصره |
|---|--|
| Vitamin D ₃ | Cholecalciferol, D ₃ |
| Vitamin D ₂ | Ergo calciferol, D ₂ |
| 25-Hydroxyvitamin D ₃ | Calcifediol, 25 (OH) D ₃ |
| 1-25 Dihydroxyvitamin D ₃ | Calcitriol, 1,25 (OH) ₂ D ₃ |
| 24-25 Dihydroxy vitamin D ₃ | Seracalcidol, 23,24 (OH) ₂ D ₃ |
| Dihydroxyvitamin D ₃ | DHT |
| Calcitriol | Calcitriol |
| 1- α -Hydroxy vitamin D ₃ | Doxercaptrol |
| 1 α -ner-1,25 (OH) ₂ D ₃ | Paricalcitol |

عوامل آارجية المشأ

A. Bisphosphonates, (risedronate, pamidronate, etidronate, alendronate) هي مركبات عديدة القوسفات العضوية قصيرة السلسلة تتقن من إرتشاف العظم وتشكل العظم من آلال تأآبرها على البنية البلورية الأساسية للهيدروكسي أأهت (فوسفات الكالسيوم الطبيعية مع الكولآجين الصلب)*. إن المعالجة الزمنية بمركبات Bisphosphonates تبطل من تطور تآخلل العظام بعد سن اليأس وتتقن من آذآوت الكسور. تسمب الأدوية المعينة من هذه المجموعة (Pamidronate, etidronate) تقن تمدن العظام وتتقن تأآبرها على مدى 12 شهراً. بسبب كآأ من risedronate Alendronate بعض المشأل العظمية وهي تؤثر على مدى 5 سنوات على الأآأ. تستعمل بشكل شائع بآ معالجة تآخلل العظام (بعد سن اليأس. والمحرض بالستروئيدات القشرية المستوية) وآأ باآآت. يستعمل Alendronate مشاركة مع المعالجة المعيشة للهرومون (HRT). لتزيد من الكتلة العظمية عند النساء. بآ سن اليأس. إن التجآربة العينية لهذه الأدوية منخفضة (<10%)، وتتقن العظام من اهتمامها. قد تسبب تآرج الحرق. يجب آاول الأدوية مع كميات كبيرة من الماء لتآدي القلس المعقبي - الرشي.

B. Fluorides: إن وجود تركيز متناسبة من شاردة الفلور بآ ماء الشرب (0.5-1 ميكرومول/مل) أثبتت فآورها على إآفاص الفلور السسية. إن التعرض الزمن لهذه الشاردة آاصة بتركيزها العالية قد بسبب زيادة بآ تشكل عظم جديد. ولكن ليس من الواضح أن هذا العظم الجديد قوي بآ طبيعته. لم تبد التجارب السرورية باستعمال الفلوريد عند مرضى تآخلل العظام قدرة الفلور على إآفاص الكسور العظمية. تتآهر السمية الحادة بالفلور (التي تتجم عادة عن تناول سم الجردان) بآلامات عضمية وعصبية. بينما تشمل السمية المزمنة (Fluorosis) شكل عظمي مآجر وعدن (فآ نمو عظمي يشكل وآأ).

C. أدوية آآرى لها تأثيرات على الكالسيوم والعظام: Mithramycin (Mithramycin) عبارة عن دواء حيوي يستعمل لإآفاص كالسيوم الدم والأرتشاف العظمى بآ آأ باآت وآرط كالسيوم الدم. ولكن بسبب خطورة سمييتها الشديدة (مثل نقص الصفائح. الخثر. آذية كلوية). لا يستعمل Mithramycin بشكل شائع وهو محدد للاستعمال الرئسي بآ المعالجة القصيرة الأمد لحالات فرط كلس الدم القشرية. العديد من القدرات قد تؤثر على مستويات كالسيوم الدم (النظر الفصل مهارة حقلية).

الأسئلة

أ. نوجيآات: تسبب كآ من البآارات الموقرة أو غير الآامة باآوية أو مشعآت. آآثر واحد من الأدوية المراقبة أو العبارة المشعآت

التي تكون الأفضل بآ كآ حادثة:

- أي من الآآي آآل آحآالاً أن يكون مفيداً بآ معالجة فرط كالسيوم الدم؟
 - Calcitonin (A)
 - Glucocorticoids (B)
 - Pamidronate (C)
 - الشمريه الوريدية للفسفات (D)
 - المدرات الثآارية (E)

2. تشمل خصائص الفيتامين D ومستقبلاته واحد من الآتي:
- (A) تعمل على إنقاص مستويات الكالسيوم الدموية
(B) تعمل مستقبلات الفيتامين D تزيد من cAMP
(C) يعتبر الـ Calcitriol المشتق الرئيسي المسؤول عن زيادة الامتصاص الهضمي للفوسفور
(D) تزيد مستقبلات الفيتامين D من إخراج الكالسيوم
(E) يتجم عوز الفيتامين D عن داء باجيت
3. أي من الحالات الآتية تعتبر استجابةً لاستعمال الكالسيتونين؟
- (A) قصور كلية مزمن
(B) قصور جارات الدرق
(C) خلل عظمي معوي
(D) داء باجيت
(E) الخرق
- العيارات (4-6): امرأة بمرحلة ما بعد سن اليأس عمرها 58 عاماً أرسلت لقياس الكثافة العظمية للعنود الفخري القطني وعنق الفخذ والورك. أظهرت نتائج الاختبار وجود نقص كثافة عظمية هام بما كل الأماكن المذكورة.
4. أي من الأدوية قد يسبب استعمالها المزمّن والأكثر احتمالاً لتخلخل العظام عند هذه المرأة
- (A) Lovastatin
(B) Metformin
(C) Prednisone
(D) Preprazolol
(E) Warfarin
5. أي من الأدوية التالية يمتلك فعالية علاجية أقل بما معالجة لتخلخل العظام لهذه المرأة
- (A) الكالسيوم
(B) Raloxifene
(C) Risedronate
(D) Thyroxin
(E) Vitamin D
6. إذا بدأت هذه المرأة بالمعالجة الشهرية بالـ Alendronate، سوف تصبح أن تتناول كميات كبيرة واحدة من الماء مع هذه المضبوطات وتبقى بوضعية الجلوس لمدة 30 دقيقة على الأقل وحش تتناول وجبتها الأولى خلال اليوم. سوف تعطي هذه التعليمات لإنقاص خطورة
- (A) التحصن الصفراوي
(B) الإسهال
(C) الإمساك
(D) التهاب مري تسحجي
(E) فقر دم خبيث
7. لا تشمل الاستعمالات المبررة للفيتامين D الآتي
- (A) قصور كلية مزمن
(B) فرط نشاط جارات الدرق
(C) خلل عظمي معوي
(D) الخرق الغذائي
(E) تخلخل العظام
8. أي من هذه الأدوية يستعمل بشكل مزمّن ويترافق مع تطور ألم عظمي ونقص تعمدن العظام مثل ثلث العظام؟
- (A) الكالسيتونين
(B) Dihydro lachysterol
(C) Ergocalciferol
(D) Etidronate
(E) Risedronate

الإجابة

1. تزيد التغيرات من عود امتصاص الكالسيوم من الجهاز الهضمي (انظر الفصل 15 وأجوبة المهارة الحفظية) ولا تستعمل مطلقاً عند المرضى المصابين بقرصه كلس الدم. لذلك فهي تعتبر ذات تأثير سمي. يستعمل الـ Pllicamycin لإنقاص كلس الدم عند مرضى داء باجيت. الجواب (E).

الأهمية السريرية: تقلل هذه الصلابة وتوازن العيون مع للجهازين 373

٢. يزيد الفيتامين D من كالسيوم وفوسفات الدم، وإن Vitamin D Calcium (1,25 OH)₂ هو الشكل الرئيسي المسؤول عن تعزيز الامتصاص الهضمي. Calcitriol و Calcitriol يشتملان الإطراح البولي لكل من الكالسيوم والفوسفات، إن هذين جازات الفرق (وإن الفيتامين D) يؤثر بكونه ٢٥AMP، وسبب داء باجيت غير معروف، الجواب (C).
٣. يستعمل الكالسيوم غالياً في معالجة داء باجيت للسيطرة على فرط كالسيوم الدم، الجواب (D).
٤. إن المعالجة المفيدة بالستيرويدات القشرية السكرية مثل الهيديميزون تتراكم مع نقص كثافة العظام العنصرية وزيادة خطر الكسور، الأدوية الأخرى غير معروفة بتأثيراتها على كلس الدم والعظام، الجواب (C).
٥. إن الـ Bisphosphonates مثل Risedronate و zoledronic acid المعدل المستقل الاستروجين الاصطناعي قد أثبتت فائدتهما في معالجة تخلخل العظام، يشجع مرضى تخلخل العظام على أخذ حمض مزودة بالكالسيوم والفيتامين D، لا يحسن التروكسين كثافة تجمد العظام وبما حال زيادته فهو مسؤول عن تطور تخلخل العظام، الجواب (D).
٦. يرافق الاستعمال الزمن للـ Bisphosphonate مثل Risedronate تتطور التهاب مري شحجي، وربما هذا يرجع عن طريق زيادة الحرق، وتقلص خطورة هذه السمية من خلال شرب الماء والبقاء بوسمعية الجليس بعد تناول الدواء، الجواب (D).
٧. يرافق فرط نشاط جارات الدم مع فرط كالسيوم الدم، وبما حال وجود علامات هامة ضمن الأفضل تدبيرها جراحياً، إعطاء الفيتامين D (والكالسيوم) شائع للمرضى النساء ما بعد سن اليأس، قد يعاكس الفيتامين الامتصاص الهضمي للكالسيوم الذي يحدث في سن اليأس، الجواب (B).
٨. تستعمل مستحضرات الفيتامين D في أمراض الاستقلاب العظمي والمعدني (مثل الحثل العظمي الهشني) الشاهدة في ثلث العظام، الجيل القديم من Bisphosphonate مثل Etidronate يعبر ذو قيمة سريرية قصيرة لمدة المعالجة تخلخل العظام وداء باجيت، واستعماله الزمن قد يسبب شجن عظام وزيادة تؤثر حدوث الكسور العظمية، الجواب (D).

اجوية المعارات الحفظية: المرات والكالسيوم (المقرر الفصل 15)

١. تمتلك المرات التيازية ومدرات المروة (مثل Furosemide) تأثيرات متعاكسة على تصفية الكالسيوم من الكلية وكذلك تأثيراتها متعاكسة على إخراج الكالسيوم البول، تزيد المدرات المروة من تركيز كالسيوم البول بينما التيازية تقلل كالسيوم البول.
٢. تثبط مدرات المروة العوامل المساعدة $Na^+/K^+/2Cl^-$ في الأغشية القمية للقسم المساعد للثقب للمروة هائلة (الشكل 4-15)، في الحالة الطبيعية تساعد هذه العوامل المساعدة على تكوين إيجابي داخل للثقب الذي يعمل على ارتشاف المنزويوم والكالسيوم، فعندما تثبط هذه التوافق المساعدة بإعطاء مدرات المروة، يصبح مكون داخل للثقب أقل إيجابي فيبقى كلاً من المنزويوم والكالسيوم داخل المسائل الأيونية وبالتالي تقل كميات الكالسيوم والمنزويوم المعالدة للدرور، في مستوى الأيونات الجايغ، يرتشاف الكالسيوم بشكل فاعل من خلال أغشية الكالسيوم القمية المبادلات الجائبة Na^+/Ca^{2+} (الشكل 5-15)، إن الآلية السابقة تعمل تحت تأثير هرمون جارات الفرق، إن المدرات التيازية تثبط توافل Na^+/Ca^{2+} في الخلايا المسطحة للأنيوب الموح الجيد وتتقلل تركيز الصوديوم داخل هذه الخلايا، ويعتقد أن المدرات التيازية تعزز مبادلات Na^+/Ca^{2+} على مستوى السطح الجائبي، الذي بدوره يسمح بعميق الكالسيوم عبر أغشية الكالسيوم، ونتيجة لهذا التأثير يتمزز ارتشاف الكالسيوم.
٣. إن المرضي المصابين بفرط كالسيوم الدم، يبالغون بمدرات المروة إضافة لحلول ملحي ليعزز إخراج الكالسيوم ويساعد على خفض مستوياته الدموية، عند المرضي ذوي الوظيفة المنظمة السليمة، يزداد لديهم ارتشاف الكالسيوم بواسطة التيازية ولكن تأثيرات التيازية على كالسيوم الدم تكون قليلة وذلك تاجم عن التوازن الموجودة في العظام والجهاز الهضمي، ولكن المدرات التيازية تخفي حالة فرط كلس الدم التي تحدث في الأمراض التي يصاب ب فيها تنظيم الكالسيوم الطبيعي (مثل فرط نشاط جارات الفرق، مازوتوب، كارسينوما).

الجزء VIII : أدوية المعالجة الكيميائية

صادات البيتا لالاكتام ومثبطات تركيب جدار الخلية الأخرى

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آلية التأثير المضادة للجراثيم لصادات البيتا لالاكتام.
- وصف الآليات المستبعدة للمقاومة الجرثومية على صادات البيتا لالاكتام.
- تحديد الأدوية الهامة لكل مجموعة من البنسلينات ووصف فعاليتها المضادة للجراثيم واستعمالاتها السريرية.
- تحديد أربع مجموعات من السيفالوسبورينات ووصف فعاليتها المضادة للجراثيم واستعمالاتها السريرية.
- تمييز التأثيرات غير المرغوبة الرئيسية للبنسلينات والسيفالوسبورينات.
- تحديد الميزات الهامة لـ meropenem و imipenem و aztreonam.
- وصف الاستعمالات السريرية والتأثيرات السمية للفاثوميسين وفوسفوميسين والباستراسين.

تعلم التعاريف التالية

جداول 1-43: التعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|---|--|
| Bactericidal مبيد جرثومي | دواء مضاد جرثومي. يستطيع استئصال الخمج على الرغم من غياب آليات مقاومة الخضيف. قاتل للجرثوم |
| Bacteriostatic مثبط جرثومي | دواء مضاد جرثومي. يبطئ النمو الجرثومي ولكنه بحاجة لآليات دفاع الخضيف ليتم استئصال الخمج. غير قاتل للجرثوم |
| صادات البيتا لالاكتام Beta- Lactam antibiotics | أدوية تحتوي في بنيتها على حلقة البيتا لالاكتام. تشمل البنسلينات والسيفالوسبورينات. يجب أن تكون هذه الحلقة سليمة حتى يؤثر الدواء كمضاد جرثومي |
| البيتا لالاكتام Beta- Lactamases | إنزيمات جرثومية (بنسليناز، سيفالوسبوريناز) حيث تعميدها حلقة البيتا لالاكتام لبعض أنواع البنسلينات والسيفالوسبورينات |
| التركيز المثبط الأمعقري (MLC) Minimal Inhibitory concentration | التركيز الأدنى من المصاد الحيوي الصادر عن تثبيط نمو التعصية خلال مرحلة النمو المعروفة |
| بروتينات الرباطة للبنسلين (PBPS) | بروتينات غشائية مسبوقة بالاسمية جرثومية تعمل كمستقبلات بنوعية للبنسلينات وصادات البيتا لالاكتام الأخرى |
| البيثوغليكاز. murein | سلاسل من عديدات السكاريد وعديدات الپيبتيدات ترتبط بشكل متصالب بشكل جدار الخلية الجرثومية |
| السمية الانتقائية Selective toxicity | أكثر سمية للأنزاي من الخضيف، هي الخاصية المفيدة لصادات الجهورية |
| فرائض بيتيداز | إنزيمات جرثومية مسؤولة عن الربط المتصالب لسلاسل البيثوغليكاز الخيفية. تشكل الخطوة الأخيرة من تركيب الجدار الخلوي |

المفاهيم

البنسلينات والسيفالوسبورينات (شكل 1-43) هي من الصادات الرئيسية التي تثبط تركيب جدار الخلية الجرثومية. وتسمى البيتا لالاكتام لأنها تتصف بوجود الحلقة الرباعية بشكل شائع في جميع أفرادها. هناك المجموعتان الكبيرتان



الشكل 43-1: تصنيف مضادات البيتا لاكتام.

تتضمن بعض العوامل الأكثر فعالية والمستعملة بشكل واسع وجيدة التحمل والموفرة في معالجة الأخماج الجرثومية، الـ *Fosfomycin*, *Vancomycin*, *Bacitracin* هي أدوية تثبط تركيب جدار الخلية فهي ليست عامة مثل أدوية البيتا لاكتام لأسباب مختلفة، إن السمية الاصطناعية التي نوقشت في هذا الفصل تنجم بشكل رئيسي عن تأثيرات نوعية على تركيب بنى خلوية نوعية في الخلية، يتركز الآن على ما يزيد عن 60 صادة تؤثر كمضادات لتركيب الجدار الخلوي، وكلها منها يمتلك طيف فعالية أدى إلى تطبيقها سريرياً بشكل واسع المدى، إن حدوث المقاومة الجرثومية بشكل تحديداً لاستعمال الصادات، تشمل الآليات المستبعدة لحدوث المقاومة الجرثومية تجاه مضادات تركيب الجدار الخلوي إنتاج أنزيمات تعمل الصادة، تبدل في بنى المستقبلات المستهدفة، وتنافس فعالية الأضيقية الخلوية الجرثومية تجاه الصادات، تشمل الطرق المتبعة للتغلب على المقاومة الجرثومية استعمال عوامل إضافية تستطيع منع تعطيل الصادة، استعمال المشاركة بين الصادات، إدخال صادات جديدة من المشتقات الكيميائية (وخاصة غالبية الثم)، وتؤدي استعمال الصادات دون تمييز أو إساءة استعمالها،

Penicillins

- A. التشخيص: تشكل جميع البنسلينات من حمض 5- أمينوبنسلينيك وتحتوي على حلقة البيتا لاكتام والتي هي عامة لفعاليتها المضادة للجراثيم، تمتلك مجموعات البنسلين مجموعات ذرية بدنية مسؤولة عن الاختلاف في الفعالية العلاجية، وتأثيرها بالحمض والإمالة الأثرية ومصيرها الحيوي.
 - B. الجراثيمك: الفارماكولوجية: تختلف البنسلينات في مقاومتها لحموضة المعدة ولذلك تختلف في جاهزيتها الحيوية الفعوية، وهي مركبات قطبية لا تمتص بشكل كبير، تفرج عادة دون تبدل في البول عن طريق الوشح الكلي والإفراز الأنوسي، والعملية الأخيرة يمكن تثبطها بالبرونسيد، يطرح الأمبسلين والثانيسيلين حثيثاً من طريق الصفراء، تختلف النصف الأعمار البلاسمية للبنسلينات من 1 ساعة، إن البوكالين والبنزالين هي أشكال من البنسلين G توصف حثيثاً ضمن العمل وتمتلك نصف عمر حيوي طويل وذلك لأن الدواء الفعال يتحور بشكل بطيء جداً إلى الفوران، غالبية البنسلينات تعبر الحاجز الدموي الدماغي، عندما تكون الصادات ملتهبة.
 - C. التأثيرات والمقاومة: إن صادات البيتا لاكتام هي أدوية مهيبة للجراثيم، تعمل على تثبط تركيب جدار الخلية بالخطوات التالية (شكل 43-2)، (1) ارتباط الأدوية بمستقبلات نوعية (بروتينات الرابطة للبنسلين؛ *PBPS*) الموجودة في أغشاء، السيترولاسمي الجرثومي (2) تثبيد التوازن بينتيماز وهي أنزيمات تعمل على ربط سلاسل الببتيدوغليكان بشكل متصالب وتشكل جزءاً من جدار الخلية و (3) تعطيل أنزيمات الحالة القاطية التي تسبب أذيات في جدار الخلية الجرثومية.
- ينجم عن الإمالة الأثرية لعلقة البيتا لاكتام بقدار الفعالية المضادة للجراثيم، إن تشكل البيتا لاكتام (بنسلين) من مثل غالبية المضادات والعديد من سلاسل الفرام من المتصبات بعثر الآلية الرئيسية للمقاومة الجرثومية، وتثبط هذه الأنزيمات الجرثومية (باعتبار *azolactam*, *sulactam*, *clavulanic acid*) تستعمل أحياناً مشاركة مع البنسلينات البيتا لاكتام لمنع تعطيلها، إن التمدد البولي في البروتينات الرابطة للبنسلينات

الأمينوغليكوزيد، التقلبات، على الرغم من أن هناك سلالات مقاومة قد تسببت من المستعمرات النزلية والمركبات النزلية، تمزج فعاليتها المضادة للجراثيم عندما تستعمل مشاركة مع مضطحات البنيدالوكتام (Clavulanic acid) (ع). يمتلك الأمينوسيلين فعل تآزري بمشاركته مع الأمينوغليكوزيدات في معالجة الأخماج بالمكورات المعوية المعوية البستيرية.

b, 1 و 2 Piperacillin و ticarcillin. تمتلك هذه الأدوية فعالية ضد العديد من العصيات سلبية الغرام بما فيها العصيات الزرق، الأستروباكتير، وبعض حالات من الكليسيلا. تمتلك غالبية الأدوية في هذه المجموعة تأثيرات تساندية عندما تستعمل مع الأمينوغليكوزيدات ضد تلك المتعضيات، إن البيرواسيلين والتيكارسيلين حساسين تجاه البنيدالوكتام وغالباً ما تستعمل مشاركة مع مضطحات البنيدالوكتام لتعزز من فعاليتها.

E. السمعة:

1. التحسس: تشمل التفاعلات التحسسية الشري، الحكة الشديدة، حمى، تورم مفاصلي، فقر دم تحالي، التهاب كلية، صدمة تأقية. حوالي 5-10٪ من الأشخاص ذوي القصة السابقة التحسسية تجاه البنيدالوكتام يتحسسون للبنيدالوكتام عندما يعطى مرة ثانية، بسبب الميثاسيلين التهاب كلية أكثر من غيره من البنيدالوكتام، يتراقد البنيدالوكتام مع نقص الصلابة، تشمل الحدادات المستضدية منتجات تقويض البنيدالوكتام مثل حمض ال Penicillic 3. حيث يجب أن يفترض وجود تحسس تصاليص تام بين البنيدالوكتام المختلفة، بسبب الأمينوسيلين غالباً الدفاع جلدي بقى حطاطي وذلك قد لا يكون ناجماً عن تفاعل تحسسي.
2. الاضطرابات المعوية المعوية: قد يحدث غثاء وإسهال بالبستينات الفعوية خاصة بالأمينوسيلين. عدم راحة معوية قد تحدث بخدش متأخر أو يفرض نمو المتعضيات إيجابية الغرام أو الخمائر. قد يسبب الأمينوسيلين التهاب كروئ غشائي كاذب.
3. سمعة عاتقة (الشوارد الموجبة): قد تحدث تأثيرات سمية من K^+ أو Na^+ عند إعطاء جرعات عالية من أملاح البنيدالوكتام للمرضى المصابين بأمراض كلبية وعالية أو كلوية.

Cephalosporins

A. التصفيد: السيفالوسبورينات هي مشتقات من حمض 7، أمينوسيفالوسبورانيك وتحوي على حلقة البنيدالوكتام في بنيتها. إن العديد من عناصر هذه المجموعة قيد الاستعمال السريري. وتختلف السيفالوسبورينات في فعاليتها المضادة للجراثيم وقد صممت إلى الجيل الأول، الثاني، الثالث أو الرابع طبقاً لتطام إدخالها في الاستعمال السريري.

B. المراكات الفارماكولوجية: تتوفر العديد من السيفالوسبورينات للاستعمال من طرق الفم، ولكن غالبيةها تعتمد على طريق الحقن الخلالي، قد تخضع السيفالوسبورينات ذات السلاسل الجانبية للاستقلاب الكبدى، ولكن غالبية آلية إخراج هذه الأدوية هو عن طريق الإطراح الكلوي بآلية الإخراج الأنبوبي الفعال. يطوح $Ceftriaxone$ و $Cefeprozone$ بشكل رئيسي في الصفراء. لا تصل غالبية سيفالوسبورينات الجيل الأول والثاني إلى السائل الدماغي الشوكي حتى في حال وجود حالة التهابية في السحايا.

C. ارتباط التأثير والمقاومة: ترتبط السيفالوسبورينات مع ال PBP's على أسطح الخلية الجرثومية فتسبب تركيب جدار الخلية بآلية مشابهة لآلية عمل البنيدالوكتام. السيفالوسبورينات هي مضادات فائقة للمضطحات المتحصنة عليها. إن الاختلافات البنوية عن البنيدالوكتام يجعل السيفالوسبورينات أقل حساسية للأزيمينات البنيدالوكتام من قبل المكورات المنقودية، ولكن العديد من الجراثيم تتقاوم من خلال إنتاجها بيتا لكتامازا أخرى تستطيع تعطيل السيفالوسبورينات. قد تحدث المقاومة أيضاً نتيجة نقص التوفيقية الفعالية تجاه السيفالوسبورينات ومن تبدلات في ال PBP's. غالبية المكورات المنقودية المقاومة على الميثاسيلين أيضاً مقاومة لمقاومة السيفالوسبورينات.

D. الاستعمالات السريرية:

1. أدوية الجيل الأول: Cefazolin (خلالي) cefalexin (فموي) هي أمثلة من هذه المجموعة. وهي فعالة ضد المكورات إيجابية الغرام والتي تشمل المنقوديات والمفطحات الشائعة. وإن العديد من سلالات الأيسريشيا كولونية والكليسيالات الزرقية هي أيضاً متحصنة عليها، يشمل استعمالها السريري معالجة الأخماج الناجمة عن هذه العوامل المعروضة والوقاية الجراحية في في حالات منقطة. تمتلك هذه الأدوية

- فعالية قليلة ضد المكورات سلبية الغرام، المكورات المعوية، والفنقوبيات المقاومة على التتراسيكلين وغالبية العصيات سلبية الغرام.
2. أدوية الجيل الثاني: إن أدوية هذه المجموعة أقل فعالية عادة ضد العوامل المرضية لإيجابية الغرام من أدوية الجيل الأول، ولكن تغطي بفعاليتها سلبيات الغرام. الاختلافات الرئيسية في فعاليتها تحدث بين أدوية هذه المجموعة. أمثلة عن الاستعمالات السريرية تشمل الأضغاج الناجمة عن العصبونات، البشة (Cefoxitin, Cefotetan) والمستعمرات النزلية أو الموكسيلات النزلية (cefator, cefuroxime).
3. أدوية الجيل الثالث: تتضمن الملاحم المميزة لأدوية الجيل الثالث (مثل Cefotaxime, Cefoperazone) فعالية متزايدة ضد العوامل المرضية لمجموعة سلبية الغرام المقاومة أدوية البيتاكتام الأخرى، ولديها القدرة لاخترق الحاجز الدموي الدماغي (ما عدا Serratia marcescens، وبسلاسل المستدمية النزلية والتيسريان المنتجة للبيتاكتاماز. تمتلك أفراد هذه المجموعة فعالية ضد الزوائف (Ceftazidime) والمصونيات البشة (Ceftazidime). يجب الاحتفاظ بأدوية هذه المجموعة لعلاج الأضغاج الخطيرة مثل التهاب السحايا الجرثومي. Ceftriaxon (خلالياً) و cefixime (فمويًا) أدوية مفضلة في معالجة السيلان البني، كذلك فإن إعطاء جرعة واحدة من ceftriaxon في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحار تعادل فعاليتها العلاجية عشرة أيام من المعالجة بـ Amoxicillin أو cefaclor.
4. أدوية الجيل الرابع: Cefipime مقاوم للبيتاكتاماز المنتجة من قبل العوامل المرضية سلبية الغرام بما فيها الجراثيم المعوية، المستعمرات والتيسريات. يشاركه في Cefipime أدوية الجيل الأول بفعاليتها بعيدة إيجابيات الغرام، ويشاركه الجيل الثالث بفعاليتها تجاه سلبيات الغرام.

E. السمعة:

1. التحسس: تسبب السيفالوسبورينات تفاعلات تحسسية تتراوح من الاندفاعات الجلدية إلى الصدمة التأقية. تحدث هذه التفاعلات بتواتر أقل بالسيفالوسبورينات مقارنة مع البنسلينات. إن التحسس المتصالب الشام بين مختلف السيفالوسبورينات يجب إضراره وجرده. التفاعلات المتصالبة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات غير تامة (5-10%). لذلك المرضى التحسسين على البنسلين أحياناً يعانون بنجاح بالسيفالوسبورينات، ولكن المرضى الذين لديهم قصة تاقية تجاه البنسلينات يجب أن لا يعالجوا بالسيفالوسبورينات.
2. تأثيرات غير مرغوبة أخرى: قد تسبب السيفالوسبورينات ألم في مكان الحقن العضلي والتهاب ويريدي بعد حقنها الوريدي. وقد تزيد من السمعة الكلوية للأرينوغليكوزيدات عند يعطى الدوائين معاً. تسبب الأدوية الحاوية على مجموعة المثل فيوترازول (moxalactam, cefotetan, cefoperazone) نقص طليعة الثرومبين الدموي وتفاعلات شبيهة بالديسلفيرام مع الإيثانول. ينقص الـ Moxalactam من وظيفة الصفائح الدموية وقد يسبب نزفاً شديداً.

أدوية البيتاكتام الأخرى

- A. Aztreonam: هو monobactam مقاوم للبيتاكتاماز المنتجة من العصيات سلبية الغرام والتي تضم الكلبيلا، الزوائف والمشطورات. الفواء ليس له فعالية ضد الجراثيم إيجابية الغرام أو اللا هوائيات وهو مثبط تركيب الجدار الخلوي، ويرتبط بألفة مع الـ PBP's ويمتلك فعلاً تارزياً مع الأمينوغليكوزيدات.
- B. meropenem و imipenem: هذه الأدوية من الـ carbapenems تختلف كيميائياً عن البنسلينات ولكنها تحمل حلقة البيتاكتام مع حساسية أقل تجاه البيتاكتاماز. تمتلك هذه الأدوية فعالية واسعة تجاه المكورات إيجابية الغرام (تشمل المكورات النزلية المقاومة على البنسلين)، والعصيات سلبية الغرام واللاهوائيات. يعطى الـ Imipenem حقناً خلالياً وهو ذو فعالية في الأضغاج الناجمة عن العوامل المرضية المقاومة على الصادات الأخرى. وهو حالياً الدواء المفضل في الأضغاج الناجمة عن الجراثيم المعوية.
- يتعمل Imipenem بشكل ثابت بالديهيدروبيتاذاز الكلوية، يعطى بمشاركة ثابتة مع الـ Cilastatin الذي يحبط هذا الإنزيم. يزيد الـ Cilastatin نصف العمر البلاسمي للـ Imipenem ويمنح شكلاً مستقلب ذو سمية كلوية فعالة.

تعمل التأثيرات غير المرغوبة لـ *Imipenem-clazasin* حدوث اضطراب هضمي، انقطاع جنسي، تسبب الحساسية الجلدية، سمية للحمة العنقية جداً، سمية للحمة المركزية (تخفيف، اعتلال دماغي، اختلالات)، ففك اتصال تحسسي جزئي مع البنسلينات، *Meropenem* مشابه لـ *imipenem* ولكن يختلف عنه بأن % ١٠ تتطلب بالحقن وبتبديل الكمية وأقل إحدائاً للاختلالات.

مضيقبات البيتالكتاماز: tazobactam و Sublactam. Clavulanic acid تستعمل بشكل ثابت مشاركة مع بعض البنسلينات القابلة للإمعاة. وهي أكثر فعالية ضد البيتالكتاماز الدرمة بالبلاسميد التي تنم عن قبل المكوذات البنية المكوذات المقيدة، والأشربيا الكولونية والمستعيمات النزلية. وهي ليست مضطاط جيدة البيتالكتاماز ذات التحريض الضعفي التثبيكة بالمكوذات المعوية والمؤلف.

مشمطات تركيب جدار الخلية الأخرى:

Vancomycin: هو غليسيروليتون مبد للجرثوم، يرتبط بـ D, L الأين، D الأين الانتهازية الشكلية البنية للببتيدوغليكات البكتيري، المتخصص في السلسلة الجانبية، ويصنع *transglycosylation*. يجمع هذا التفاعل على سلسلة الببتيدوغليكات ويتدخل بالرابطة المتساهلة، تشمل التلمذة نفس ألفة الفانكوميسين موقع الارتباط التاجم من بدل في نهاية D, L الأين، D الأين، لذلك، يشترك الفانكوميسين بليف تانترامين، خصائص تانترام، خطورة التاجم من العوامل الممرضة القوية، التمرر القوي، في الأنورب من الأنورب مثل الشكرات المتعددية المقاومة للمضاد *MRSA*، إلخ. التكرات البترولية المقاومة للبكتيريا، والعمليات الضمنية، لقد ظهرت كمركبات مفعولة مقارنة بالفانكوميسين حديثاً، والتي تعترض مشكلة سريرية خطيرة حيث أن مثل هذه العوامل الممرضة قادرة على مقاومة دوائية متعددة.

[illegible]

٤. Fosfomycin: هو مضاد استقلابي للأزيم، إيثوبوليفورات ترانسمينراز الخلوي، يمنع هذا القاتل تشكيل الـ N-أسيتل موزاميك أسيد (MAMA) والأخير هو طبقة جزئية تشكل سلسلة الببتيدوغليكان. تحدث المقاومة تجاه Fosfomycin عن طريق نقص تراكمه داخل الخلية.

يُضرح أن *Fusarium* من طريق الكفلية بمستوياتها الأولية يُزيد عن التركيز المصنف الأدنى (*MICs*) من أجل العديد من العوامل العرضية في السبيل الهوائي. إن هذا الدواء بجرعته اليومية هو أقل فاعلية من المعالجة ضد سبعة أنواع بالفطريات *Aspergillus*، وأجريت المكنونة من هذا الدواء تآهب لتفريق المقاومة بصورة الإسهام شائع الحدوث. قد يفسح أن *Fusarium* ضدًا تعاضليًا عن البكتيريا والفطريات في بعض الأحيان النوعية.

Bactracin: هو حمض جوي يمتدني يتدخل مع المرحلة الأخيرة من تركيب الجدار الخلوي في العوامل الممرضة البكتيرية النادرة، ولكن بسبب سميتها الخلوية للأحياء فإن الدواء يستخدم بشكل عرضي فقط.

١٤. Cycloserine: هو مضاد للاستقلاب حيث يهبط إضافة (١) ألانين في العملية الجائعية للببتيد الخامس المتفرع غليكان. وبسبب سميته العصبية (وجفافات، اختلاجات، نوبات) يشتمل السيكلوسيرين فقط لمعالجة السل. التآخر عن التعامل المرحبة المقاومة لأدوية الخط المالح الأول.

تأنيمة الأدوية:

الأدوية الثامنة هي أدوية هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية التفصيل، ويجب معرفة ميزات التفورات بشكل جيد تمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض.

| اسم المجموعة | العواء الرئيس | مشتقات رئيسية |
|---------------------------|---------------------------|--|
| Penicillins | Penicillin G | مشتقات رئيسية |
| مضاد محدود | | |
| مقاومة للبيتا لكتاماز | Medicillin | Penicillin V |
| واسعة النطاق | Ampicillin, carbenicillin | Nafcillin, oxacillin, cloxacillin |
| Cephalosporins | | Amoxicillin, piperacillin, ticarcillin |
| الجيل الأول | Cefazolin | Cephalexin, cephadrine, cephapirin |
| الجيل الثاني | Cefamandole | Cefaclor, cefotetan, cefoxitin |
| الجيل الثالث | Cefoperazone | Cefotaxime, ceftazidime, ceftiofur |
| الجيل الرابع | Cefepime | |
| Carbapenems | Imipenem | Meropenem |
| Monobactams | Aztreonam | |
| Beta-lactamase inhibitors | Clavulanic acid | Sulbactam, tazobactam |

أشترهايتها المضادة للجراثيم مهمة عندما تستعمل لوحدها.

الأسئلة

التوجيهات: كل من الأسئلة المرقمة أو العبارات غير الثابتة في هذا القسم تتبع بإجابات أو تمتعات للمباراة. اختر جواباً

واحداً فقط أو تمتع للمباراة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

- أي من العبارات التالية حول المصدر الحيوي لمبتسلينات السيفالوسبورينات هو أكثر صحة؟
 - تأثر جاهزيتها الحيوية بالاستقلاب بالمون الأولي
 - فقط الجيل الثالث من السيفالوسبورينات يميز العاجز الدموي الدفاعي
 - البروكاين نسلين . G هو المساد الأكثر شوعاً للاستعمال عن طريق الوريد
 - يشط عود الامتصاص الأنثوي للبيتا لكتام بالبرونسيد
 - يطرح كلاً من ceftriaxone و Nafcillin بشكل رئيسي عن طريق الصفراء
- تشمل آلية تأثير السيفالوسبورينات المضادة للجراثيم
 - تشبه تركيب ملاحات الببتيدوغليكان
 - يتدخل بتركيب الأروستول
 - يشط تفاعلات ال Transpeptidation
 - يشط البيتالكتاماز
 - يرتبط مع مستقبلات بروتينية سيتوبلاسمية
- المباراة 3-4: شوهه رجل عمره 21 عاماً في العيادة يشتكي من حمرة تبول مع خروج قبح أصفر إليلي، لديه قرحة غير مؤلمة على القضيب ذات قاعدة نظيفة وضخامة عقنية لينة غير ممتعة ناحية، أظهرت النتحة الإليلية بتكوين غرام مكورات مضاعفة سلبية الغرام ضمن خلايا شكلية متعددة. أخبر المريض طاقم العيادة بأنه عامل في العمل وأنه لم يتناول الطعام منذ يومين.
 - المعالجة الأكثر ملاءمة للسيلان البني لدى هذا المريض هي Amoxicillin لمدة سبعة أيام
 - Ceftriaxone ضمن العضل، جرعة واحدة
 - Procaine penicillin -G حقناً ضمن العضل كجرعة واحدة مع واحد غرام من البرونسيد.
 - Tetracycline فمواً لمدة سبعة أيام
 - Vancomycin حقناً عضلياً كجرعة واحدة
- النقص الجهري بالتائق اللاناعي المسائل من قرحة القضيب أظهر وجود لوليات، إذ تبين أن المرض مصاب بجمع اللوليات الشاحبة فإن الكورس العلاجي الفضل سوف يكون:
 - المعالجة بال Spectinomycin
 - المعالجة بال Tetracyclines
 - حقن الينزات بضملي G- عضلياً
 - إعطاء جرعة واحدة من Fosfomycin
 - عدم إعطاء مسادات أخرى لأن المعالجة الدوائية للسيلان البني سوف يقطع حضانة الإفرنجي
- أي من العبارات التالية حول Imipenem هي أكثر صحة:

صاداتم الفينالاکتام وبلصاداتم ترکیب جدار الخلية الأخوخ/381

- (A) يمتلك الدواء فعالية مضادة للعراشيم ذات طيف ضيق
(B) يستعمل بشكل دائم مشاركة مع ال Sulbactam
(C) هو ذو حساسية عالية تجاه البیتالاکتاماز الشحنة من أنواع الجرثام المعوية
(D) في سوء وظيفة الكلية، يجب إنقاص الجرعة بشكل ضروري لتفادي الاختلاجات
(E) Impenem فعال في المكورات العنقودية المقاومة على المپتاسیلین
6. رجل ضعيف وأهين شين مصاب بحصى يعتقد أنها ناجمة عن الإثنان، لديه أخات جلدية واسعة. أظهرت
الكشافة وجود أعداد كبيرة من المكورات إيجابية الغرام. الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة هذا المريض هو:
(A) Amoxicillin
(B) Aztreonam
(C) Moxalactam
(D) Nafcillin
(E) Penicillin G
7. امرأة عمرها 36 عاماً عولجت حديثاً من أجل ابضاض الدم. قبلت في المشفى وهي مصابة بالتهتك
والشعيرة وحرارة عالية. أظهر التنوين بطريفة القرام لدم وجود عصيات سلبية الغرام. أظهر التشخيص
البني وجود تجرثم في الدم، واستتب إعطاء الصادات حقناً خلائياً. سجلات المريضة تظهر بأنها أصيبت
بالدفاع شروي شديد، ميوث منتعل شرياني، سمعية تنفس تالية لإعطاء البينسلين لها فوياً منذ حوالي 6
أشهر سابقة. فالنظام العلاجي الأكثر ملاءمة في المعالجة التجريبية هو:
(A) sulbactam و Ampicillin
(B) Aztreonam
(C) Cefazolin
(D) cistatin و imipenem
(E) clavanic acid و ticarcillin
- العياءات 8-10: رجل عمره 52 عاماً (وزن 70 كغ) أحضر إلى غرفة الإسعاف بحالة تخليط وهذيان، كان لديه
ارتفاع حرارة لمدة 24 ساعة خلال ذلك كان يشكي من صداع شديد ويغالي من غثيان وإقياء. أظهر البزل القطني
ارتفاع الضغط، تضمن المسائل الدماغي الشوكي ارتفاع البروتين وشافض الغلوكوز وإزدياد العدلات. أخبرنا بأن
المريض لديه قصة استعمال طويلة من المعالجة بالصادات من أجل التهاب الجيوب ولكنه بالوقت الراهن لا يتناول
أي دواء عدا Ibufrofen. أظهر تنوين غرام للطاخة المسائل الدماغي الشوكي وجود مكورات مضاعفة إيجابية
الغرام، ووضع التشخيص الأولي على أنه التهاب سحايا بكتيري. أخبرنا التقرير الجبوي المجهرى عزل X15 تقريباً
من المكورات العنقودية الزئبقية في المستعارة. كان التركيز المثبط الأسفري للبينسلين G أكبر من 2 ملغ/مل.
8. معالجة هذا المريض يجب أن تبدأ حلاً ب:
(A) الأمپيسیلین 2 غرام وريدياً كل 6 ساعات
(B) Cefoperazone 2 غرام وريدياً كل 12 ساعات
(C) Cefotaxime 15 غرام وريدياً كل 6 ساعات
(D) Nafcillin 2 غرام وريدياً كل 4 ساعات
(E) Penicillin G 2 مليون وحدة وريدية كل 4 ساعة
9. الأسس الجزيئية لمقاومة المكورات الرئوية للبينسلين G هو:
(A) إنتاج أنزيمات البیتالاکتاماز
(B) تبدلات بروتينية في البروتينات الراهطة للبينسلين
(C) نقص فراكم البينسلين G داخل الخلايا
(D) تبدلات في بناء D-اللاين -D-اللاين يحمي خلاص البينوتيليكين
(E) تبدلات في بناء ال Penm
10. إذا كان عمر هذا المريض 82 عاماً ومسحة تلوين غرام للمسائل الدماغي الشوكي أظهرت عصيات سلبية
للغرام شبيهة بالدميشريا، فالنظام العلاجي التجريبي بالصادات سوف يشمل.
(A) Amoxicillin
(B) Cefazolin
(C) Moxalactam
(D) Ticarcillin
(E) Vancomycin
11. أي من العيارات التالية حول ال Cefotaxime صحيح؟
(A) فعالة ضد سلالات MRSA
(B) الدواء المفضل في ذات البروة المكتسبة في التجمعات
(C) من الجيل الرابع للسيفالوسبورينات
(D) تنقص زمن بروتوجين
(E) تشتمل طيفها المضاد الجروثي المصدرات الهشة

12. احتاج مريض للمعالجة بالصاد الحيوي من أجل وضع مسمار طبيعي، نتيجة التهاب شفاف بالمكورات المعوية إيجابية الزرع، تشمل قصة المرضية حدوث تفاعل شافي شديد تجاه البنسلين G خلال السنة الماضية.

المقاربة المفضلة سوف تكون بالمعالجة بـ:

- (A) Amoxicillin/clavulamate
- (B) Aztreonam
- (C) Cefazolin + Gentamicin
- (D) Meropenem
- (E) Vancomycin

13. يمتلك هذا الدواء فعالية ضد العديد من سلالات الزوائف (المعصبات الزرق). ولكن عندما يستعمل لوحده فإنه يوجب تطور المقاومة خلال مدة المعالجة. يجب أن لا يستعمل الدواء عند المرضى التحسسين على البنسلين. تميز فعالته ضد المعصبات سلبية القرام بمشاركته مع الـ Tazobactam.

- (A) Amoxicillin
- (B) Aztreonam
- (C) Imipenem
- (D) Piperacillin
- (E) Vancomycin

14. أي من الخيارات التالية حول الفانكوميسين صحيحة؟

- (A) هو منطوق نمو الجراثيم
- (B) يرتبط بالـ PBPs
- (C) لا يتخصص على البنسليناز
- (D) يمتلك ميزة بأنه ذو جاهزية حيوية ضمنية
- (E) يحدث التهاب الأمعاء والكولون بالمكورات المعقودة بشكل شائع خلال استعماله.

15. أي من الخيارات التالية حول الأميسيلين خاطئة؟

- (A) تتميز فعاليتها بالـ Sulbactam
- (B) تسبب الانفاذات حفاظية شبيهة
- (C) هو الدواء المفضل لمعالجة خراج الليستيريا وجذبة التواء
- (D) يستأصل غالبية سلالات الـ MRSA
- (E) قد يحدث التهاب كولون شفاثي كآثار.

التوجيهات (العبارة 16-18): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة. اكتب باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المطبوعة مع الإجابات آخر القسم.

رجل عمره 64 عاماً أدخل المستشفى للتقييم والمعالجة من أجل كارسينوما اللسان. بعد كبريس معالجة كيميائية، أخضع المريض لعملية العمليات من أجل تجريف عنق جذري. أجرى له الشقيب وأعطي وريدنيا 2 قرام من Cefazolin. بعد عشرة دقائق تطور لديه هبوط ضغط شرياني حيث كان الضغط الدموي الانقباضي 40-50 ملم زئبق، ووزير شامل لساكتين الرئويين وشري.

تم تشغيل المضخ الجراحي وأعطي المريض وريدنيا epinephrine، diphenhydramine، dexamethasone. والمضائل لمدة عشرين، تم عود الضغط الدموي والحفاظة على التسريب الوريدي للـ dopamine، في وحدة العناية الشديدة. بين تخطيط القلب الكهربائي وجود أدلة قلبية حادة، وأيس لدى المريض قصة خفاق صدر سابق أو مرض قلبي. أظهرت صورة الصدر الشعاعية حجم القلب طبيعي ووردة رئة بالجانبيين.

16. لماذا أعطي Cefoxitin في زمن العمل الجراحي؟

17. ما هو نوع التحسس الدوائي الذي تعاني منه المريض؟

18. لماذا أعطي الأنبي نغرون، ديفينيدرامين والسترويدات القشرية السكرية؟

الإجابة

1. إن ثباته في الحوض المعدي يلعب دوراً حاسماً في الجاهزية الحيوية لمضادات الـ cephradine. Cefixime، سيفالوسبورين من الجيل الثالث، cefepime (الجيل الرابع) كلاهما يعيد الحاجز الدموي الدماغي. Cefeprozone لا يحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى يكون مفيداً في التهاب السحايا الجرثومي. البروكاين بنسلين G يعطى حقناً عضلياً (ليس وريدياً) ونادراً ما يستعمل الآن بسبب مقاومة المكورات

383 سادات البتلااكتام وبتلعاتات ترهتد جدوا البتلة الاكود 383

- البتلة والمكورات الرئوية غلبه، تطول المصاف أعمار الإطراحة للعديد من صادات البتلااكتام باستعمال البرونسكيد، الشري يشهد إفرارها الأنبوي القريب، الأمراج المنراحي هو الطريق الرئيسي لإفراج الـ *ceftriaxone* و *naefillin* (E).
2. ترتبط السيفالوسبورينات مع الـ *PBP's* الموجودة في الغشاء البستولي اسمي وتؤثر على مرحلة التراسيميتاز من تركيب الجدار الخلوي (المرحلة الأخيرة) فتشيط الربط، التصلب للبتلة وبتلطان، بشكل مشابه للبستين، فانسيفالوسبورينات تعمل أيضاً الحل الذاتي الذي يحطم جدار الخلوي، *Vancomycin* هو مثبداً للـ *Transglycosylatan* وبشكل مشابه للـ *fosfomycin*، فإنه يشغل تركيب الجزيئات الطلوية الضرورية لتشكيل سلسلة البستولغلطان، الجواب (C).
3. العلاج المفضل للبستلان البني يشمل إعطاء جرعة وحيدة من *Ceftriaxone* (حقناً عضلياً) أو *Cefixime* (فموي)، لاحظ ذلك أن سيفالوسبورينات الجيل الثالث لا تمتلك فعالية ضد الكلاميديا أو العوامل الممرضة الأخرى المسؤولة عن التهاب الإحليل بغير المكورات البتية، بسبب نسبة الحدوث العالية لإنتاج البتلااكتاماز من قبل المكورات البتية، فلم بعد استعمال البستين G أو الأموكسيسيلين ملاماً في البستلان البني، وبشكل مشابه فالعديد من سلالات المكورات البتية مقاومة على التراسكيتان، هناك أدوية أخرى تستعمل خط علاج أولي (ليست مدونة) في البستلان البني تضم السيبوفلوكتاسمين *Ofloxacin* (النظر الفصل 46)، الجواب (B).
4. هذا المرض المصاب بالبستلان البني مصاحب بالفرنسي البني، قرحة التصلب ومنظمة المعالوية غير المصحة وتتمديد اللوليات بالقصص الجهوري من السلطان المستخرج من الآفة هو وسيلة تشخيص ضرورية، الاختبارات المصلبة للأفريقي (مثل *VDRL*) من المحتمل أن تكون إيجابية، إن جرعة وحيدة من الـ *Ceftriaxone* قد تشفي الأفريقي في طول حضانته ولكنها لا يعتمد عليها في معالجة الأفريقي البني، إن الكورس العلاجي الأكثر ملامة لدى هذا المرض هو إعطاء حقنة عضلية وحيدة من 24 مليون وحدة من البستلان *Penicillin G*، والمرضى المتحصنين للبستين يملأ لديهم الدوكساسيكولون أو التراسكيتان لمدة 15 يوماً كعلاج مجدي في غالبية الحالات ولكن نقص المطاوعة قد تكون مشكلة المعالجة الفموية، إن *Fosfomycin* و *specinozinc* لا تمتلك فعالية هامة ضد اللوليات، الجواب (C).
5. *Imipenem* يمتلك فعالية ذات طيف واسع تشمل اللاهوائيات والعديد من العصيات سلبية الغرام المتشعبة للبتلااكتام بما فيها الجرثام الموية، بماه الدواء البستيدوبستيتاز الكلوية يعطى مشاركة مع *Cilastatin* لتشيط هذا الأنزيم، إن البتلة الكيمائية الـ *Imipenem* تشابه مع البتلااكتام والثالثي يعرض الدواء إلى تحسس تصالحي جزئي مع البستين، سوف يحدث سمية عصبية مركزية شديدة تشمل حدوث الاختلاجات في حال عدم إقصاء جرعة عند مرضى قصور الكلية، الجواب (D).
6. تنجم غالباً الأضات الجلدية الجرثومية عن المكورات المتقوية أو المكورات المتقدمة وقد تؤدي إلى أخماج جهازية، ويجب معالجتها مبشرة إن جميع سلالات المتقويات الضعيفة فعلاً تنجح أنزيمات البستيلاز، لذلك فإن الأموكسيسيلين والبستين G سوف لن يكونا ذو تأثير فعال، *Aztreonam* هو الفصا الوحيد ضد العصيات سلبية الغرام، الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (*moalectam*) يمتلك فعالية ضد العوامل المحرصة إيجابية الغرام، إضافة لأن الـ *moalectam* يحمل خطورة حدوث اضطرابات نرفية عند البستين الموقن من المرض، يشاوم الـ *naefillin* البستيلاز ويمتلك فعالية ضد غالبية سلالات المتقويات الضعيفة والمكورات البتية، الجواب (B).
7. كل دواء من الأدوية الحديثة يمتلك فعالية ضد بعض عصيات سلبية الغرام، يجب تقادي جميع البستيليات لدى المرضى ذوي قصة التفاعلات التحسسية لأي من أفراد البستيليات، يجب تقادي الـ سيفالوسبورينات أيضاً لدى المرضى الذين أصيبوا بالتثاق أو هربس العصانية الشديدة التثاق لاستعمال البستين، لا يوجد تقابل متصالب بين البستيليات و *Aztreonam*، الجواب (B).
8. تقاوم المكورات الرئوية الموزلة التركيز الشد الأسمى للبستين G أكثر من 2 ملغ/ل، لا تقتل مثل هذا السلالات بتركيز البستين G أو الأميسيلين التي يمكن تحقيتها في السائل الدماغى الشوكي، سوف يكونوا قيمة في التهاب السحايا التحفي المتوقع أنه تاجع عن المكورات المتقوية ولكنه فعالته قليلة تجاه المكورات الرئوية المقاومة على البستين، *Ceftriaxone* و *cefazolin* (سيفازول) هو الأكثر فعالية من بين السيفالوسبورينات ضد المكورات الرئوية المقاومة على البستين، وإن إضافة الفلوكيميسين أو الريفامبين يوصى به في حالة السلالات شديدة المقاومة، كما ذكر أعلاه، *cefepazone* لا يبر بيات التحايز النوعى الدماغى، الجواب (C).
9. إن العديد من المكورات إيجابية الغرام، خاصة المكورات المتقوية، مقاومة للبستين G عن طريق إنتاجها للبستيلاز، إن تشكيل البتلااكتاماز أيضاً في إحدى آليات المقاومة للمكورات البتية والعديد من العصيات سلبية الغرام، تتجسم مقاومة المكورات الرئوية عن تبدل في البنى الكيمائية البروتينية الاربعة للبستين التراسية في الغشاء البستولي اسمي، وأتية مشابهة تشيط مقاومة المكورات المتقوية للبستين، (MRSA) قد تلعب التبدلات العائشة في بلى الـ *PenA* دوراً في مقاومة العصيات سلبية الغرام تجاه البستين، والتبدلات البتوية في مركب (D) - (D) - (D) - (D) - (D) في السلسلة البستينية الخماسية الجانبية للبستولغلطان تشكل أساس المقاومة تجاه الفلوكيميسين، الجواب (B).

10. إن وجود عصيات إيجابية الغرام الشبيهة بالديفتريا في المسائل الدمغاني الشوكي لمرض عمره 82 عاماً تشير إلى وجود *ليستيريا وجعنة التوتة*. إضافة لدورها كعامل مسبب مؤثر في التهاب السحايا عند الوليد، إن أخماج *الليستيريا* أكثر شيوعاً لدى المرضى المسنين والمرضى المتعافين بالأدوية المضطربة للعناية. تتألف المعالجة من الأمبيسلين مع أو بدون الجنتاميسين، السالات المقاومة لندرة. الجواب (A).
11. لا يتوفر بالوقت الراهن السيفالوسبورينات ذات فعالية ضد سلالات MRSA، وهي أدوية غير مفضلة في ذات البرنة المكتسبة في التجمعات. تمتلك أدوية الجيل الثاني من Cefoxitin و Cefotaxime فعالية ضد الجراثيم اللا هوائية، السيفالوسبورينات الحاسوبية على حلقة المثلث لوبترازول (moxalactam, cefoperazone) و cefotetan قد تسبب نقص البوتريومين الدم وتفاعلات شبيهة بالديسلفيرام. الجواب (E).
12. المريض المصاب بتحمض شديد تجاه البكتيريا، لا ينصح بإعطائه السيفالوسبورين أو Carbapenem مثل meropenem. لا يمتلك Aztreonam أيضاً فعالية عامة ضد الميكروبات إيجابية الغرام، لذلك فالمعالجة المنطقية في هذه الحالة هو إعطاء الفانكوميسين، غالباً مشتركاً مع الأمينوغليكوزيدات لتأثيرها التصديقي ضد الميكروبات المؤوية. الجواب (E).
13. تمتلك الأدوية المديدة المدونة فعالية ضد سلالات العصيات الزرق، وتضم Imipenem, Aztreonam و Piperacillin. عندما تستعمل أي من هذه الأدوية كدواء وحيد مفرد في معالجة أخماج العصيات الزرق يمكن أن تظهر المقاومة بسرعة. Aztreonam هو دواء آمن تماماً عند المرضى المتحمسين على البكتيريا. Piperacillin (أيس) Imipenem يمتلك فعالية أقوى تجاه العصيات سلبية الغرام المضرة للببتاكتاماز عندما يستعمل مع isazobacdam. الجواب (D).
14. الفانكوميسين مبيد للجراثيم يؤثر في المرحلة المبكرة من تركيب جدار الخلية ولا يرتبط مع PBP2a، وهو لا يعتمد بعد إعطائه الفسوي وهو يستعمل بهذا الطريق لمعالجة التهاب الكولون بالمطهرات الخاصة والميكروبات المقاومة. لا يتخصص الفانكوميسين من أنزيم الببتاكتاماز حيث لا ينتمي لمجموعة الببتاكتاماز، لا يزال الفانكوميسين يمتلك فعالية مفيدة ضد السلالات من الميكروبات المقاومة على الميتاسيلين. الجواب (C).
15. بسبب الأمبيسلين اضطراب في الفلورا الدقيقة الطبيعية ويؤهب الأخماج فطرية والتهاب الكولون ناجم عن أنواع الميكروبات المقاومة المضطربة، تحدث الانهزاعات الحلقائية البروفية بتواتر ملحوظ خلال استعمال الأمبيسلين، خاصة إذا أعطيت لمرضى مصاب بأخماج فطرية. تتميز فعالية الأمبيسلين بالـ Sulisactam (مبيد للبكتيريا)، ولا يمتلك البكتيريا فعالية ضد سلالات MRSA. الجواب (D).
16. تستلزم المعالجة الوقائية الكيميائية عند تكون نسبة أخماج الجروح الثانية للمعمل الجراحي تحت ظروف مثالية تعادل أو تزيد عن 5٪. هذا المرض تم علاجه من السرطان، وربما بأدوية مضطربة للعناية قد تعزز خطورة حدوث الفسج. إن السيفالوسبورينات هي أكثر لقاحات تولد، نسي الاستعمال في الوقائية الجراحية بسبب فعاليتها ضد الميكروبات إيجابية الغرام والعصيات سلبية الغرام التي من المحتمل أن تكون العوامل المسببة.
17. عانى المريض من تفاعل تحسس من النمط I الكلاسيكي (مباشر) بتوسط IgE، الذي غالباً ما يشمل التثاق، شرى، ووذمة وعائية، الأدوية المضادة للجراثيم. خاصة السلفاميدات والببتاكتاماز يمكن أن تسبب النوع I التفاعلات، إن درجة التحسس المتصالب ما بين البكتيريا والسيفالوسبورينات من المحتمل أن يكون <10٪، إن الاختبار الجلدي للنمو، المحدد قد يظهر الحساسية للدواء ولكن غالباً ما يعطي نتائج كاذبة.
18. الأبي ثورين وإيزوفينوتول (عن طريق آية CAMP)، والثيوفيلين (عن طريق CAMP) أو حصر مستقبلات الأدينوزين تثبط هذه الأدوية تحرر الوسائط من الخلايا البدينة والأنسجة وتحدث توسعاً قصبياً، يحمض الـ Diphenhydramine تنافسياً تأثير الهيستامين على مستقبلات H₁، سوف تحدث تأثيرات الهيستامين تقبض قشري وازدياد النفوذية الشعرية القوية، يمتلك الديكساميثازون تأثيراً طويلاً متعمداً يشمل تثبيط إنتاج تكثر مستمر الـ IgE، يبطئ وظيفة الخلايا التائية المساعدة وتأثير مضاد للتهاب، إن غالبية التأثيرات المسترويات القشرية السكرية تنجم عن نقص تركيب السيروتونين (مثل الأنتروكينات، العوامل المعمل المعصني) أو عناصر الاكتئاب الذاتي (التيكوترونات، البروستاغلاندينات).

الكورامفينيكول، التتراسيكلينات، الماكروليدات، كلينداميسين ستربتوغرامينات، لاينزوليد

44

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آلية تأثير هذه المضادات على تركيب البروتين الجرثومي.
- وصف الآليات المسؤولة عن المقاومة الجرثومية السببية لهذه الأدوية.
- تدوين الاستعمالات السريرية الرئيسة لهذه الأدوية.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية لهذه العوامل حيث تكون ملائمة للاستعمال السريري.
- تدوين التأثيرات السمية لهذه الأدوية.

الأهداف

إن الأدوية المضادة للجراثيم التي يراجعها هذا الفصل (الشكل 1-44) تشبه بشكل استثنائي تركيب البروتين الجرثومي، إن آلية تركيب البروتين في المتعضيات الدقيقة ليست مطابقة لتلك التي في خلايا الثدييات، يمتلك الجيروم ريبوزومات 70S بينما خلايا الثدييات تمتلك ريبوزومات 80S. تتواجد الاختلافات بما تحت الوحدات الريبوزومية وفي التركيب الكيميائي وفي الوظائف التنظيمية المركبة للحموض والبروتينات. تشكل مثل هذه الاختلافات الأساس في السمية الاستثنائية لهذه الأدوية ضد المتعضيات الدقيقة دون تأثيرات رئيسة على تركيب البروتين في الخلايا الشبيهة.

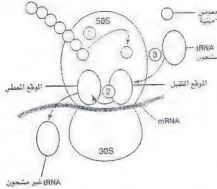
لقد كان الكلورامفينيكول والتتراسيكلينات من المضادات الأولى لتركيب البروتين الجرثومي التي اكتشفت. وبسبب كونها تمتلك طيف واسع ضد الجراثيم وقد كان يعتقد بأنها ذات سمية قليلة فقد اُقررت في استعمالها. ولكن العديد من أنواع الجرثومة التي كانت متحسنة بنسبة عالية عليها قد أصبحت مقاومة، وتستعمل هذه الأدوية الآن لاستطبابات انتقائية. الأثرينوميسين، صادة من الماكروليدات، يمتلك طيف تأثير ضيق ولكنه لا يزال فعال ضد العديد من العوامل المرضية الهامة. Azithromycin و Clarithromycin من الماكروليدات نصف التركيبية مع بعض الخصائص التي تميزها عن الأثرينوميسين. تمتلك الأدوية الجديدة (مثل Linezolid Streptogramins) فعالية ضد جراثيم نوعية من إيجابية الغرام التي طورت مقاومة تجاه المضادات القديمة.

آلية التأثير

جميع المضادات القديمة التي تم مراجعتها في هذا الفصل هي مضادات للجيروم تثبط تركيب البروتين، على مستوى الريبوزوم (الشكل 1-44).



الشكل 1-44: مضادات تركيب البروتين المُنقصة للنمو الجرثومي.



الشكل 44-2: خطوات تركيب المرونين ومواقع تأثير (1) الكلورامفينيكول، (2) الماكروليدات والكلينداميسين و (3) تتراسيكلينات، مركب mRNA الريبوزومي 70S يظهر بما تحت الوحدة 50S و30S. والبيتيديل التناقل tRNA في موقع المعطى لملسمة النصوص البيتيدية إلى الألفينو أسيل - tRNA في الموقع المقتبل في هذا التفاعل يتحفز بالبيتيدوترانسفيراز. يطلق tRNA بيتيدية ويحصره من الموقع المعطى طريق جديد من تبادل المواقع ايتيديل tRNA جديد التشكل. المواقع المقتبل يصبح خالياً ومستعداً لأن يشغل الـ tRNA التالي المشحون.

الكلينداميسين تكون قوية من بعضها على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50S. يلمبط الكلورامفينيكول بشكل غير مباشر (المحفز بالبيتيديل ترانسفيراز) من خلال حصرة جزيئة الألفينو أسيل الموجودة في الجزيئة المشحونة من tRNA من الارتباط بالموقع المقتبل على مركب ريبوزوم mRNA. لذلك لا يستطيع البيتيد في الموقع المعطى أن ينتقل إلى حمضة الأميني المستقبل. الماكروليدات والكلينداميسين تحصر تبادل المواقع على البيتيديل tRNA من الموقع المقتبل إلى الموقع المعطى. لا يستطيع tRNA المشحون التالي أن يدخل تحت المقتبل. لذلك فالحمض الأميني التالي لا يمكن أن يضاف إلى السلسلة البيتيد التي في طور التشكل. تحصر الماكروليدات أيضاً التشكل البدئي للمركب. ترتبط التتراسيكلينات إلى ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S على المواقع فتعصر ارتباط الحمض الأميني المشحون الـ tRNA مع موقع المقتبل في المركب الريبوزومي mRNA.

الـ Streptogramins هي من الصادرات الجديدة للجراثيم لغالبية المتعضيات المتخصصة عليها. ترتبط بما تحت الوحدة الريبوزومية 50S، فتضيق مخرج القناة الريبوزومية التي من خلال تدفع عديدات البيتيد المشكلة نحو الخارج. بالإضافة لأن فعالية RNA Synthesis تكون مثبطة، مما يؤدي إلى تناقص tRNA الحر في الخلية. إذاً Mupirocin هو مثبط لنمو الجراثيم بشكل رئيسي، يرتبط بموقع وحيد على ما تحت الوحدة 50S، مشطاً بذلك بشكل بدئي تشكّل المركب الثلاثي "tRNA-ribosome-mRNA". يمكن شرح الاصطفائية السمية لطبقات تركيب المرونين هذه من خلال الاختلافات في الموقع الهدف. لا يرتبط الكلورامفينيكول مع 80S الريبوزومي RNA خلافاً للثدييات، على رغم ذلك فإنه يثبت ومثبط ريبوزومات الميتوكوندريا، الحاوية على 70S ريبوزومي RNA. تتراسيكلينات تمتلك تأثيراً قوياً على تركيب بروتين الثدييات لأن آلية التلقف الخلوي، الفعالة تمنع تراكمها داخل الخلية.

الكلورامفينيكول

- التعطيف والحرائك الفارماكولوجية، يمتلك الكلورامفينيكول بنية بسيطة ومميزة وتم يكشف فعاليتها مضادة للجراثيم أخرى في هذه المجموعة الكيميائية. وهو فعال عن طريق القم وبالإضافة للعظم الخلوي وتوزع في كل الأنسجة، يعبر بليات المشيمة والحاجز الدموي الدماغ، يخضع الدواء للدورة الدموية. الكيفية، وجوه قليل من الجرعة المضافة تطرح دون تبدل في البول، يشتمل معظم الدواء بآدميك وبنكرونيول ترانسفيراز الكبدي.
- الفعالية المضادة للجراثيم، يمتلك الكلورامفينيكول طيف واسع ضد الجراثيم وهو مثبط لنمو الجراثيم. بعض الجراثيم مثل استدمية التريكية، والتيسيرات السنخائية والجراثيم المعوية تتحسن بشدة عليه. وقد يكون الكلورامفينيكول فعال لهذه المتعضيات. وهو فعال ضد الكالاميديا جدت المقاومة تجاه الكلورامفينيكول، بنوعه، البلازميد، من خلال تشكّل أسيل السنتيراز تعطّل الدواء.
- الاستعمالات السريرية، بسبب سمية الكلورامفينيكول، فإن يمتلك استعمالات سريرية قليلة جداً. يعتبر دواء احتياطياً في الأخماج الشديدة الناجمة عن السالمونيلات وفي معالجة المكورات العنقودية والتهاب السحايا بالمكورات السحائية لدى المرضى المتخصصين على البنية لاكتام، بعض سلالات الاستدمية التريكية تكون مقاومة على

الكلورامفينيكول، التتراسيكلينات، الألكورادينات، كلينداميسين، ستربتوميسين، إينزوويد/387

الكلورامفينيكول، ويفضل عادة استخدام الـ *Clotrimazole* أو أحد أفراد الجيل الثالث من السيفالوسبورينات، يستعمل الكلورامفينيكول أحياناً في أمراض الركتيسيت والأخماج الناجمة عن اللا هوائيات مثل الميسريانات الهشة، يستعمل هذا الدواء بشكل شائع على شكل صناد حيوي موضعي.

د. التسمية:

1. اضطرابات هضمية: قد تسبب تخريش مباشر وخمج إضافي خاصة داء المبيضات.
2. نقص العظام: يؤدي تثبيط نضج الكرية الحمراء إلى نقص الكريات الحمراء في الدوران وهو تأثير معتمد على الجرعة وعكوس.
3. فقر دم لا مصحف: هو تأثير غير مرغوب تادر الحدوث ذو علاقة بالاستعداد الذاتي (تقريباً حالة واحدة من بين 25.000-40.000 مريض معالج). وهو تأثير عكوس عادة وقد يكون معيّن.
4. متلازمة الطفل الرخامي: تحدث هذه المتلازمة عند الرضع وتتميز بالانزفالي وهزل قلبي وعائي تولدان وخاصة الخدج يكون لديهم عوز أنزيم غلوتورونيل ترانسفيراز الكبدي المسؤول عن إخراج الكلورامفينيكول، لذلك فهم شديداً الحساسية لجرعات هذا الدواء التي تكون محتملة عند الرضع الأكبر سناً.
5. التداخلات الدوائية: يثبط الكلورامفينيكول استقلاب العديد من الأدوية بما فيها الفينيتوين والكواربامينات والتولبراميد.

التتراسيكلينات

- A. التحصيف: الأدوية في هذه المجموعة ذات بنية متشابهة وتمتلك طيف واسع من الفعالية المضادة للجراثيم. وهناك قلة اختلافات قليلة في فعاليتها عند مضطربات خاصة.

B. الجوانب الفارماكولوجية: الامتصاص متماثل بعد إعطائها عن طريق الفم، خاصة للأدوية القديمة وقد تشتمل بشاركتها مع الطعام والواردات الإيجابية عديدة التكافؤ (كالسيوم، حديد، الزنك، المنيوم)، التتراسيكلينات تتوزع بشكل كبير في النسيج وتعتبر الحاجز المشيمي، تخضع جميع التتراسيكلينات للدورة المعوية الكبدية، Doxycycline يطرش بشكل رئيس في البراز، الأدوية الأخرى تخرج بشكل رئيس في البول، إن النصف المعري الحيوي للدوكسي سيكلين والمونوسيكلين أطول من باقي أنواع التتراسيكلينات.

C. الفعالية المضادة للجراثيم: هي من المصادات واسعة الطيف لها فعالية ضد الجراثيم إيجابية وصمادية القرام، ركتيسيتات، انكلاميديا والمفطرات، وبعض الأولي، يشارك التتراسيكلين في التحصيف المتحصنة عليه داخل خلاياها عن طريق جعل نخل تعتمد على الطاقة موجودة في أغشيتها الخلوية. إن المقاومة تنسباً للملاصم ضد التتراسيكلينات واسعة الانتشار. تظهر المضطربات المقاومة للتتراسيكلينات ضمن تراكم الدواء داخل الخلية، تشمل آليات المقاومة نقص فعالية العمل اللافتة وتلووير آليات (مضخات الدفع للخارج) القليل الفعالية للتتراسيكلينات، البلاسميدات التي تحتوي على المورثات مسؤولة عن إنتاج مضخات الدفع تجاه التتراسيكلينات وتشمل عموماً مورثات مقاومة تجاه العديد من المصادات.

الاستعمالات السريرية:

1. الاستعمالات الرياسية: لغرض التتراسيكلينات من أدوية الخيار الأولى في معالجة الأخماج الناجمة عن ذات البرة بالخطوات (عند البلوغ)، الكلاميديا، الركتيسيتات والضمات.
2. الاستعمالات الثانوية: التتراسيكلينات علاج بديل في الإفرنجي، وتستعمل أيضاً في معالجة الأخماج النفسية الناجمة عن المضطربات المتحصنة عليها، ولتوقيها ضد أخماج الشباب النفسية المزمن، في معالجة داء البرصيات الدقيقة، وفي معالجة العد.
3. استعمالات انتقائية: تستعمل التتراسيكلينات النخوية في معالجة الفرجات الهضمية الناجمة عن الطفيليات البوابية "HPP" (تترايسكلون)، في داء الام (دوكسي سيكلين) وفي حالة حملة المكورات الحشوية (ميونسيكلين)، يستعمل الدوكسي سيكلين أيضاً في التوقية من الملاريا وفي معالجة الأميبيا (فصل 53). الديميتوكسي سيكلين Demeclocycline يثبط تأثير الهرمون المضاد للإدرار ويستعمل في معالجة المرض المضطرب بالأورام المفرزة ADH (الفصل 15).

د. التسمية:

1. اضطرابات هضمية: نزوح الاضطرابات الهضمية ما بين الخفيفة من غثبان وإسهال إلى شديدة التهاب كروني مهدد للحياة، اضطرابات في في القولون الطبيعية تادي إلى داء المبيضات (الفم والمهبل) وبشكل

- تأدر حدوث أخماج جرثومية إضافية بالتقنيات الحديثة أو المضادات الصعبة.
2. التهابية العظمية والأسنان، قد يؤدي تعرض الجنين للتراسكلينات إلى سوء تصنيع ميناء الأسنان واضطرابات في نمو العظام، على الرغم من أنه مضاد استيطاب عند الحمل، فهناك بعض الحالات تكون فيها التراسكلينات ذات فائدة تفوق مخاطرها، قد يسبب معالجة الأطفال اليافعين سوء تصنيع المينا وتشوه في الناج عند بزوغ الأسنان الدائمة.
 3. سمية كبدية: إن الجرعات العالية من التراسكلينات خاصة عند المريضات الحوامل أو لدى المرضى الذين لديهم مرض كبدي سابق قد تحدث ضعف بالوظيفة الكبدية وتؤدي إلى تضرر كبدي.
 4. سمية كلوية: شكل واحد من الانحماض الأنيوني يدعى متلازمة هانكوني ينجم عن استعمال التراسكلينات المنتهية الفعالية، بالرغم من أنها سامة للكلية بشكل غير مباشر فإنها ربما تقاوم مرض كلوي سابق.
 5. الحساسية للضياء: قد تسبب التراسكلينات وخاصة الـ demeclocycline فرط حساسية الجلد تجاه الأشعة فوق البنفسجية (UV).
 6. سمية مغزلية: لقد نهت التقارير حدوث دوار ودوخة عكوسان معتمدتان على الجرعة باستعمال الدوكسي سيكلين والمينوسيكلون.

Macrolides

- A. التصنيف والتركيب الفارماكولوجية، المصادر من الماكروليدات (*Azithromycin, erythromycin*) و (*clarithromycin*) هي ذات حلقة لكتونية كبيرة هي يتيها ملتصقة مع السكران. هذه الأدوية ذات جاهزية حيوية فعوية جيدة، ولكن امتصاص الأزيثروميسين يتأخر ويقل بالطعام، تتوزع الماكروليدات في غالبية أنسجة الجسم، ولكن الأزيثروميسين (عن طريق الإطراح الصفراوي) والكلاريثروميسين (عن طريق الاستقلاب الكبدي والإطراح البولي للدواء دون تبدل) هو نوعاً ما سريع (نصف العمر 5-2 ساعات)، يعطرح الأزيثروميسين ببطء (نصف عمره 4-2 يوم) بشكل رئيسي عن طريق البول بدون تبدل.
- B. العلاجية المضادة للجراثيم: يمتلك الأزيثروميسين فعالية ضد العديد أنواع الكامبيلوباكتر، كلاميديا، ميكوبلاسما، التوبليلا، الكورات إيجابية الغرام وبعض المتعضيات سلبية الغرام. إن طيف فعالية الأزيثروميسين والكلاريثروميسين متشابه لفعالية أكبر ضد الكلاميد، المتطهرات الفلزية، والتوكسوبلاسموز. تشمل مقاومة المتعضيات إيجابية الغرام تجاه الماكروليدات إنتاج الميتالاز الذي يضيف مجموعة مثيل إلى موقع ارتباط الريبوزوم. إن مقاومة الجراثيم المعوية (انتروباكتز) تنجم من تشكل استرناز تستطد الدواء، توجد مقاومة متصالية تامة بين أفراد مجموعة الماكروليدات.
- C. الاستعمالات السريرية: الأزيثروميسين علاج فعال في الأخماج الناجمة عن المتطهرات الرئوية، التوبليات، الكلاميد الشراخومية، التوبليلا الحية الرئوية، الـ *Ureaplasma urealyticum*، واليورثيلا الشاهوقية، والدواء أيضاً فعالاً ضد الميكورات إيجابية الغرام بما فيها الميكورات الرئوية والميكورات العقودية المنتجة لليبلاكتاماز (لكن ليس سلالات MRSA). يمتلك الأزيثروميسين طيف تأثير مشابه ولكنه أكثر فعالية ضد المستعمية الفلزية، المتطهرات الفلزية والتمسويات، بسبب نصف عمرها الطويل فإن جرعة واحدة منها تكون فعالة في معالجة الأخماج البولية التناسلية الناجمة عن الكلاميديا الشراخومية، وكورس علاجي لمدة أربع أيام قد أدى إلى فعالية مجدية في ذات الرئة المكتسب بالتجمعات.
- D. لقد أثبت أن الكلاريثروميسين له دور وقائي وعلاجي في المتطهرات الطيرية وهو جزء من النظام العلاجي المستخدم للقضاء على التوبليات البولية (HP) عند مرضى القرعة الهضمية.
- D. السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث تهريض مضمعي (سعال)، التهابات جلدية، وإزدياد الحمضات قد يحدث *erythromycin estolate* التهاب كبدي ركوي صفراوي حاد ناجم عن فرط الحساسية. التهاب الكبد نادر الحدوث عند الأطفال، ولكن يزداد عند المرضية الحامل، يبطئ الأزيثروميسين العديد من السيوكرومات P450 ويمكن بالتالي أن يزيد المستويات البلاسمية لخصائص التشنج: كارامازين، *digoxin*، *cisapride* والتوفيلين. يحدث اضطراب النظم القلبي لدى مريض يتناول الأزيثروميسين ويوصى له الـ *astemizole* أو *terfenadine* (الدوائين من مضادات الهيستامين أوقف استعمالهما في الـ USA)، تداخلات دوائية مشابهة قد حدثت أيضاً باستعمال الكلاريثروميسين. إن بنية حلقة اللاكتون الموجودة في الأزيثروميسين

A. التصنيف والدرائكة الفارماكولوجية: تثبت التذكروامينات من *clindamycin* و *lincomycin* تركيب الميوين الجروفي من طريق آلية مشابهة للتكروميدات، على الرغم من عدم التماثل الكيمائية بينهما. تشمل آليات المقاومة أربعة مواقع الارتباط على سطح وحدة 50S الريبوسومي وعقد التفعيل الأنزيمي. المقاومة المتبادلة بين البنكيزولين والتكروامينات شائعة، إن إعطاءها القوي يعيق اشتراك تسبيحي جديد. تشرح التذكروامينات جزئياً عن طريق الاستقلاب وجزء منها عن طريق الصفراء وأبولر.

R. الاستعمال السريري والسمية: إن الاستعمال السريري الرئيس لـ *Clindamycin* هو معالجه الكرواء بديل الشديدة الناجمة عن بعض البكتريا مثل التظان الجروفي وقد استعمل الكلينداميسين كدواء بديل ضد الكرواات إيجابية الغرام ويومي به حالياً في الوقاية من التهاب الشفاه عند مرضى العيادات القلبية الذين لديهم تحسس من البنسلين. والبوا أيضاً ذو فاعلية ضد التفكيس الزوي الكاريزي والتوكسوبلازما. تشمل سمية الكلينداميسين حدوث تقرح في غصني الكاعقاب جلدية، الصداع، الطفح الجلدي، عدم التوافق وأحياناً جوع ضارف. مع تناول الكحول الكفاح، الكلازيبات الصم.

[illegible]

هو الدواء الأول من المجموعة الجديدة المضادة للجراثيم (Oxazolidinones). Linezolid، دواء فعال ضد العديد من الميكروبات إيجابية الغرام المقاومة على العديد من الأدوية والتي تشمل سلالات مقاومة للبيتا-لاكتام والفاثانوكوسين (مثل الكورات المغوية الموزانة المقاومة على الفانوكوسين)، يرتبط Linezolid على موقع وحيد مميز على ما تحت الوحدة 50S البرموزيومي، ولا يوجد حالياً مقاومة متنامية مع مثبطات البريونان الأخرى. تظهر مشاكلان قديما وحقناً شديداً.

الأدوية الثلاثة هي عناصر عامة في المجموعات التي تم مناقشتها في هذا الفصل يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. ويجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسية بشكل جيد وتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

[illegible]

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير مرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متعمات للعبارة. اختر جواباً واحداً فقط أو متعماً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. طفل عمره سنتين أحضر إلى المشفى بعد تناوله حبوب كان يستعملها والداه للزحار الجرثومي عندما يسافرون خارج الـ USA. كان الطفل يتلقى لمدة 24 ساعة، وأصيب بالإسهال مع براز مضطرب. ويميل الآن للنعاس ولونه رمادي. تشمل العلامات والأعراض الأخرى هبوط حرارة، هبوط ضغط، وتحدد البطن. الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون قد سبب هذه المشكلة هو

- (A) Ampicillin
(B) Chloramphenicol
(C) Clindamycin
(D) Doxycycline
(E) Erythromycin

2. تشمل آلية تأثير التتراسيكلينات المضادة للجراثيم

(A) ارتباطها بمركب ما تحت الوحدة 50s الريبوزومي
(B) تهيج فعالية تبادل المواقع
(C) حصار ارتباط الأميوناسيل . tRNA مع الريبوزومات الجرثومية
(D) تهيج اصطفائي للبيبتيديل ترانسفيراز الريبوزومي
(E) تهيج الـ DNA المعتمدة على الـ RNA Polymerase

3. امرأة عمرها 24 عاماً لديها إفرنجي بدني (أسلبي) وقصة قرح، تحس من البصليين. لذا سوف يستعمل التتراسيكلين لمعالجة التجمع. أي من العبارات التالية حول الدواء المستهدف للعلاج لدى هذه المريضة خاطئة؟

(A) يتوجب عليها تناول الدواء لمدة 15 يوماً
(B) يجب أن تتلقى مضادات الحموضة عندما تتناول ذلك الدواء
(C) قد تعاني من القمة واضطرابات هضمية
(D) يجب أن تأكل الكثير من اللبن لتفادي داء البصليات المجهلي
(E) يجب أن تخبر طبيبها إذا ظهر لديها إسهال شديد

4. يمتلك كلاً من الكلاريثروميسين والأزيتروميسين طيف تأثير متشابه بالفعالية المضادة للجراثيم. الميزة الرئيسية للكلاريثروميسين هي أنه:

(A) يستأصل أخماج الفطريات بجرعة واحدة
(B) فعال ضد سلالات المكورات العنقودية المقاومة على الأزيتروميسين
(C) أكثر فعالية ضد المتطورات الطيرية
(D) لا يثبط الأنزيمات المستقلبة الدوائية الكبدية
(E) يؤثر على المكورات العنقودية المقاومة على الميتاسيلين

5. الآلية الرئيسية المستهدفة لمقاومة المضخات الإيجابية الغرام تجاه المكاروليدات هي:

(A) أمثلة مواقع الارتباط بما تحت الوحدة 50S الريبوزومي
(B) تشكل أنزيمات الاستئزاز التي تعمل على إعاقة حلقة اللاكتون
(C) ازدياد فعالية آليات المنك خارج الخلية
(D) تشكل أنزيمات استئزاز ترانسفيراز العظلة للدواء
(E) نقص نفوذية الدواء عبر الغشاء الميتوبلازمي

6. مريضة عمرها 26 عاماً لديها تحسس من البنسلين عولجت من أجل الميملان البني بعبادة خارجية. أعطيت حقنة عضلية مفردة من السيكليوتوميسين وأعطيت وصفة تتضمن الدوكسي سيكلين لمدة سبعة أيام. عادت الموصوفة لها لأنها لا تملك مآلاً. فالمعمل الأفضل في هذه الحالة سوف يكون

(A) إعطاء المريض مآلاً لشراء الدواء
(B) إعطاؤها جرعة واحدة من الـ Cefixime
(C) إعطاء وصفة أرثروميسين قموي لمدة سبعة أيام
(D) إعطاها جرعة واحدة من الأزيتروميسين قموياً
(E) يؤجل معالجتها دوائياً حتى تتحدد هوية العامل الممرض

7. مريض عمره 55 عاماً لديه فسام قلبي صناعي وسوف يخضع لعمل جراحي سني يشمل تقطيع وإصلاح جذور سنية. بعد عدة سنوات، حدث لدى المريض تفاعل تحسس حاد تجاه البروكاين بنسلين -G. فيما يتعلق بالوقاية ضد التهاب الشفاه الجرثومي. أي من التالي أكثر ملائمة؟

(A) لا حاجة للوقاية لأن هذا المريض تصنفياً ذو خطورة مهمة
(B) إعطاء 600 ملغ من الكلينداميسين قموياً قبل العمل الجراحي بساعة واحدة

- (C) إعطاء 500 ملغ من الأترينوميسين فمويًا قبل ساعة من العمل الجراحي وبعد أربع ساعات
- (D) إعطاء الفلوكسيمون وريدًا قبل هذا الإجراء
- (E) إعطاء 2 غرام من الأموكسيسيلين فمويًا قبل الإجراء بساعة
- العبارة (8-10): امرأة عمرها 24 عامًا أتت إلى العيادة شاكية من سعال جاف، صداع، حمى وتوسع منذ 3-4 أيام. يبدو أنها مصابة بصموية في التنفس وأظهر فحص الصدر عدم وجود علامات رئوية، ولكن شهود ارتشاحات شغمية رئوية شديدة على صورة الصدر البسيط شعاعياً. لم يظهر تكوين الغرام لخص القشع أي جراثيم ممرضة. أخبرته الممرضة الطبيب لتقيم بأن زوجها ليس مريضاً ولكن أحد زملائها في العمل لديه أعراض مشابهة لذلك التي تعاني منها. ليس لدى الممرضة قصة مرض خطير سابق. ليس لديها أطفال وهي تخطط للإنجاب حالما تتخرج من الجامعة. تتناول الممرضة Lamadine من أجل "الحساسية"، وفيثامينات، وأقراص الحديد. تستهلك القهوة بسرّاهة والمشروبات الحامضة على الكافيين. وضع طبيبه تشخيص بشي على أنه ذات رئة مكتسب بالتجمعات.
8. فيما يتعلق بتدبير هذه الممرضة، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
- (A) يجب عدم إعطاء أي علاج حيووي، حيث إن الممرضة مصابة بذات رئة فيروسي
- (B) يستلزم إعطاء جرعة مفردة من الكلينداميسين فمويًا
- (C) يجب إعطاء الأموكسيسيلين لمدة 7 أيام
- (D) يجب معالجة الممرضة بالأترينوميسين لمدة 14 يوماً
- (E) الاختيار الأفضل في هذه الحالة هو إعطاء كورس لمدة 7 أيام من Cefaclor
9. إذا عولجت هذه الممرضة بالمكروبيدات، يجب عليها:
- (A) إيقاف مضاد الهيستامين بشكل مؤقت لتوقاية من السمية القلبية
- (B) تقادي التعرض لأشعة الشمس.
- (C) إيقاف استهلاك المشروبات الحامضة على الكافيين
- (D) تقادي تناول أقراص الحديد
- (E) مراقبة الأروت BUN والكرياتينين البلاسمي قبل البدء بالمعالجة
10. هذه الممرضة ليس مرشحة بشكل مثالي للمعالجة بالتتراسيكلينات هيدروكلوريد لأنها
- (A) قد تسبب لها داء المبيضات الفموي
- (B) إنثان الرئة تلتهب قد يكون ناجم عن المكورات الرئوية
- (C) تثبيط التتراسيكلينات السيكلوكروم P450 الكبدية
- (D) لا يمتلك التتراسيكلين فعالية ضد المطفورات الرئوية
- (E) يسبب الدواء تسمم حدوث غالبية من سوء التوليدية الدهليزية
11. المظهر الفجوي الملاحظ، وجود كريات حمراء متوافقة في التنقي، فقر دم، تلك الخلايا الشبكية هي من
- لتأثيرات غير المرغوبة المتوقعة على الجرعة المعيرة لـ:
- (A) Azithromycin (A)
- (B) Chloramphenicol (B)
- (C) Clindamycin (C)
- (D) Doxycycline (D)
- (E) Linezolid (E)
12. المريض لديه زرع إيجابي للمكورات المعوية لالتهاب الشفان القلبي وقد فشلت معالجة بالكلورامفينيسين نتيجة المقاومة المتأخرة التي غالباً ما تكون عائلة هي:
- (A) Clarithromycin (A)
- (B) Erythromycin (B)
- (C) Lanazolol (C)
- (D) Mincocycline (D)
- (E) Ticarcillin (E)
13. أي من العبارات التالية حول الـ doxycycline خاطئة؟
- (A) هم مثبث لنمو البكتيريا
- (B) يشرح بشكل رئيسي في المرز
- (C) يمتلك نصف عمر أطول
- (D) أكثر فعالية من التتراسيكلينات ضد الممرجات الباردة
- (E) يستعمل في داء الألام
14. فيما يتعلق بالـ Streptogramins أي من العبارات التالية هي خاطئة؟
- (A) فعالة ضد المكورات العنقودية المقاومة على الميثاسينين
- (B) تظهر بشكل رئيسي في المرز
- (C) تحترس السيكلوكروم P450 الكبدية
- (D) تتراكم مع تأثيرات متأخرة مضادة للجراثيم
- (E) تستعمل في تدبير الخمج بالمكورات السوية المقاومة على الفلوكسيمون

15. يملك هذا المخطط تركيب البروتين الجرثومي طيف تأثير ضيق شد الجراثيم، واستعمل في تدبير خراج بعثي ناجم عن نظيرة الجراثيم الهشة، ولكنه سبب في حدوث التهاب كولون - مرافق للصاد الجوي.
- (A) Chloramphenicol
(B) Clarithromycin
(C) Clindamycin
(D) Minocycline
(E) Ticarcillin

توجيهات (العبارة 16-19): تتبع هذه القصة المرضية بأسئلة مناقشة، دون بالاختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارنها مع تلك الموجودة في آخر قسم الإجابات.

عفاً عمرها 10 سنوات، تناولت المضاد الحيوي من أجل خراج الجهاز التنفسي الحاد. استمر لديها الصداع وانسداد الأنف، معوزة الأشعة الجوفية تشريح التهاب جوي هيكلي، التي لم تبت بزل، أوقف الأرتروميسين وأعطيت الأموكسيسيلين (250 ملغ ثلاثة مرات باليوم) لمدة 10 أيام.

في اليوم الأخير من المراجعة بالأموكسيسيلين، تطور لديها حدوث إسهال مع بعض الألم البطني ولكن دون إقياء، فيما بعد أصبح البراز مخاطي مع وجود بعض الدم. بعد 11 يوماً من هذه الأعراض، أعطيت الـ Loperamide لمعالجة الأعراض ووزع البراز كان إيجابي يشير لوجود الطفيليات الصعبة.

تم قبولها بالمشفى، وأظهر تشخيص السمين وجود التهاب كولون غشائي كاذب أثبت نسبياً، وزع البراز كان إيجابياً لوجود الطفيليات الصعبة وسلبياً تجاه السالмонيللا، الشيغلا، التريشما، الكامبيلوباكتر. عولجت الفتاة بالتاكتوميسين فموي 250 ملغ أربع مرات يومياً لمدة 7 أيام ثم تم تخريجها من المشفى بعد أن تم تنظير المستقيم الذي أثبت أنه أصبح طبيعي وزرع البراز كان سلبياً تجاه الطفيليات الصعبة.

16. ما هو سبب معالجة أخراج الطرق التنظيرية العلوية بالأرتروميسين؟
17. لماذا استعمل الأموكسيسيلين في التهاب الجيوب المتوقع؟
18. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لحدوث الإسهال وفرط نمو الطفيليات الصعبة في السبيل الهضمي؟
19. لماذا استعمل التاكتوميسين فموي في هذه الحالة؟ وما هو الدواء البديل الذي كان يتوجب استعماله؟

الأجوبة

1. على الرغم من أن متلازمة الطفل الرمادي قد وهنت بدنياً لدى الوليد، فإن متلازمة شبيهة قد حدثت لدى استعمال جرعة مفرطة من الكلورامفينيكول لدى الأطفال الأكبر سناً، خاصة هؤلاء المصابين بسوء الوظيفة الكبدية، الجواب (B).
2. تبطئ التتراسيكلينات تركيب البروتين الجرثومي بتداخله مع ارتباط الأمينو أسيل، tRNA مع الريبوسومات الجرثومي. يتبط الهيدريل ترانسفيراز بواسطة الكلورامفينيكول، الجواب (C).
3. إن تناول الطعام الحاوي على العديد من الشرار الإيجابية (الحين الحاوي على الكالسيوم والمنزويوم) يمكن أن يتداخل مع الامتصاص الهضمي للتتراسيكلينات ويضعف فعاليتها العلاجية. الجواب (D).
4. يمكن أن يوصف الكلاريثروميسين بخواص أقل من الأرتروميسين، ولكنه غير فعال في حال جرعاته الوحيدة ضد المتعضيات المتحمسة عليه، إن المتعضيات المقاومة على الأرتروميسين والتي تشمل المكورات الرئوية، المكورات المنقوية المقاومة على التتراسيكلين، هي أيضاً مقاومة للباقى الماكروبيدات، يحدث التداخل الدوائي مع الكلاريثروميسين من خلال قدرته على تثبيط السيتوكروم P450. يمتلك الكلاريثروميسين فعالية مثل الأرتروميسين ضد المتعضيات الطفورية، التوكسوبلازما، والمكورات البوابية. الجواب (C).
5. يعتبر إنتاج الميتالاز أمثلة مواقع المستقبل من أسباب مقاومة المتعضيات الإيجابية الغرام تجاه الماكروبيدات، قد تعرض مثل هذه الأنواع بالماكروبيدات أو بأحد عناصرها، في الحالة الأخيرة، تحدث المقاومة المتصالبة بين الماكروبيدات والكليداميسين.

- تشكل الاستمرار هو آلية لمقاومة الماركووليدات الشائعة في الأشكال الكولونية (Coliforms). تحدث المقاومة تجاه التتراسيكلينات إما من خلال ازدياد فعالية البايات للقطب خارج الخلية أو تبدلات في نمطية غشاء الخلية، يؤدي إلى نقص مستويات الدواء داخل الخلايا. تشمل المقاومة تجاه الكلورامفينيكول بشكل متوسط البلاسמיד لأزيم الأسثيل ترانسفيراز المعطل للدواء. الجواب (A).
- إن التهاب عنق الرحم أو التهاب الإحليل الذي يظهر بعد 2-3 أسابيع من معالجة الميكان البيتي غالباً ما ينتج عن الكلوريد التتراسيكلية. مثل هذه الأعراض قد تكتسب بنفس الوقت مع السيلان البتي. ولكن تطورها بطيء بسبب طول فترة حضنة الخمج بالكلينداميسين. إن المعالجة بـ Doxycycline لمدة 7 أيام سوف تستأصل الكلينداميسين وغالبية المتعضيات الشائعة المتراكمة مع التهاب العنق أو الإحليل بغير المكورات البتية. بوجود مطبوعة معدومة للمرض، فإن أفضل كورس علاجي سوف يكون إعطاء (في العيادة) جرعة واحدة من الأزيثروميسين بالإضافة يجب أن تشجع المروضة شريكها أن يأتي للعيادة من أجل المعالجة. الجواب (D).
- هذا المرض وصف كمريض عالي الخطورة من أجل التهاب الشغاف الجرثومي، ويجب تناوله معالجة وقائية بالصادات قبل العديد من الإجراءات التنسية، التي تشمل إصلاح الجذور التنسية والقطع. توصي جمعية القلب الأمريكية الآن بأن يستعمل الكلينداميسين لدى المرضى الذين لديهم تحسس للبسيلين. لا يوصى بإعطاء الأزيثروميسين فمويًا لأنه لم يعد فعالاً مقارنة مع الكلينداميسين، وبسبب تأثيرات غير مرغوبة ضمنية أكثر. إن إعطاء الفانكوميسين مع الجنتاميسين وريداً أحياناً بوصف في الوقاية لدى المرضى ذوي الحساسية العالية تجاه البسيلين والذي يخضعون لتدخل جراحي على الجهاز البولي التناسلي أو السيل التنفسي السفلي، يفترض وجود تصالب تحسسي تام بين أفراد البسيلينات، الجواب (D).
- في الصعوبة بإليات العامل المسبب لذات الرئة. تشمل العوامل المعرضة الأكثر شيوعاً ذات الرئة المكتسبة بالتجمعات وفي حالات أخرى لدى البالغين الشباب تنجم عن المكورات القلبية الرئوية، المتفطرات الرئوية، الفريسيات التنفسية والكلاميديا الرئوية. إن المعالجة التجريبية بالصادات يبدأ بها عادة في غالبية الحالات لأن العلامات السريرية وتبين القطع بطريق غرام لا تشير غالباً إلى نوعية العامل المرضي. إن البدء التجريبي للعائلة مع العديد من الأمراض خارج الرئوية قد تشير إلى ذات الرئة غير المتوقعة وتكتفي لا تشير إلى العامل الجرثومي. سوف ينضج الأزيثروميسين كلاً من المكورات الرئوية والعوامل الرئوية اللا نموذجية (غير فيروسية) ويجب أن يعطى 10-14 يوماً. إن باقي الصادات الأخرى المكونة غير فعالة ضد الكلينداميسين أو المتفطرات الرئوية. الجواب (D).
- يؤدي تهيج السيتوكروم P450 الكبدية بالأزيثروميسين إلى تداخلات دوائية خطيرة. إن تهيج السيتوكروم CYP3A4 الأزيثري من شأنه اضطراب لثقب فلبسي بعصادات الهيستامين غير الحركة مثل *astemizole* و *Terfenadine* ولكن ليس بال *Loratadine*. ولكن أيضاً الأزيثروميسين يثبط CYP1A2 وهو شكل من أشكال السيتوكروم P450. الذي يستقلب الميل اكرانتين. وبالتالي قد تحدث سمية قلبية وعصبية مركزية بتناول الفسوط للكافيتين. بشكل غير مشابه للتتراسيكلينات، فإن الامتصاص الفموي للأزيثروميسين لا يتأثر بالمشاور الإيجابية ولا بسبب الدواء حساسية للضياء. بما أن الأزيثروميسين يضعف للأفراج الصفراوي فإن تقييم الوظيفة الكلوية قبل البدء بالمعالجة قبل الأهمية. الجواب (C).
- تمتلك التتراسيكلينات فعالية ضد الكلينداميسين والمتفطرات المسؤولة عن ذات الرئة المكتسبة بالتجمعات. ولكن استعمالها الواسع الانتشار في الأخماج البسيطة أدى لظهور سلالات مقاومة من المكورات ايجابية الغرام والتي تنضم المكورات القلبية الرئوية. وبالتالي لا يعطي التتراسيكلين بشكل متكافئ كمتضاة جرثومي كما يعطي الأزيثروميسين عندما يستعمل في المعالجة التجريبية لذات الرئة. التبدلات في الفلور الطبيعية الناجمة عن التتراسيكلينات قد يؤدي لدا، المضادات الفموية والمهلي، ولكن هذا ليس السبب الرئيس لكون الأزيثروميسين هو الدواء المفضل. لا تثبط التتراسيكلينات الأزيثروميسين الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية. ولا تصيب سوء وظيفة كبدية. الجواب (B).
- يعتد الكلورامفينيكول توقف نقي العظام معتمد على الجرعة عكوس، يزداد مستوى حديد المصل وتناقص مستويات الفيتال الألبين. هذه التأثيرات لا ترتبط بالتأثيرات النادرة لحديث فقر الدم المصنوع. الجواب (B).
- نقد تم الموافقة على استعمال *linezolid* في أخماج المكورات الفوية المقاومة على الميتاسيلين، ويوجد هناك بدائل قليلة معروفة، ولا يوجد أي من الأدوية الدوائية ذو فعالية محتملة. الجواب (C).
- المباراة الخافضة حول الدوكسي سيكلين فيما يتعلق بفعالية ضد البكتيريا البولية، إن الدوكسي سيكلين ليس أكثر فعالية من التتراسيكلين ضد هذه المتعضيات ولم يستعمل في أي من الأنظمة العلاجية كمتضاة لتجاربهم في تدمير القرحات الهضمية المتوقعة ترافقها مع المكورات البولية. يمتلك الدوكسي سيكلين جاهزية حيوية جيدة، اختراق لنسج فعال، ونصف عمر حيوي طويل، والدوكسي سيكلين أيضاً أكثر فعالية ضد العوامل المعرضة المتراكمة مع التناغم الحاد لالتهابات القضيب المزمن (المكورات الرئوية، *استدمية النزلية، المتفطرات*) ويمتلك فعالية أفضل في داء لايم أكثر من التتراسيكلين. الجواب (B).

14. إن مشاركة *quinupristin-dalfopristin* هو مبيد للجراثيم ضد العديد من المكورات إيجابية الغرام المقاومة على الدواء والتي تشمل MRSA و VRE (مكورات رقيقة مقاومة على الفانكوميسين). الدواء هو شديد فعال لـ CYP3A4 ويتداخل باستقلاب العديد من الأدوية الأخرى. (الحواب (C).
15. من الأدوية المعروفة، فقط الكورامينيكول، ونيكارسيلين (مع ال حمض Clavulanic) فعالة ضد نظيرة الجراثيم الهشة. الكورامينيكول هو صااد حيوي واسع الطيف والتيكارسيلين يثبط تركيب جدار الخلية الجراثيمي. (الحواب (C).
16. لا يوجد هناك معلومات في تاريخ الجمع التسمسي العلوي حول إمكانية احتمال أو إثبات وجود عوامل معرضة أو تحسبها تجاه الأدوية المضادة للجراثيم. يمتلك الأريثروميسين فعالية ضد المكورات العنقودية. المكورات العنقودية (بما فيها السلالات المنتجة للبكتيناز) والمفطورات الرئوية، لذلك يعتمد على هذا الدواء في هذه الحالة. بسبب الأريثروميسين تخريش عضسي، وأحياناً ركودة صفراوية (تأخر عند الأطفال) وتداخلاته الدوائية تنجم من تثبيطه للستروكروم P450 الكبد. لا يوجد تحسس متقابل مع مجموعة التيسلان. إن التهاب الجيوب المتوقع لا يستجيب على الأريثروميسين. بما أن المحاولات فشلت في إثبات وجود جمع جرثومي، فقد بدأ باستعمال الأموكسيسيلين بشكل تجريبي. يمتلك الأموكسيسيلين فعالية ضد العديد من المكورات العنقودية والمستعمرات النزلية بالإضافة لبعض العصيات سلبية الغرام الشائعة. والدواء ليس فعالاً ضد المتعضيات المنتجة للبكتيناز أو المفطورات الرئوية. ولكن هذه المتعضيات يجب استئصالها بالمعالجة المسبقة البشلة بالأريثروميسين.
18. الأميسيلين أكثر احتمالاً أن يسبب الإسهال من باقي التيسلان من خلال تأثيره الجراثمي المزمّن في العيول الهضمي ومن خلال الخلل الحادث في الملوحة الهضمية الطبيعية، في هذه الحالة، فإن الأموكسيسيلين سبب إسهالاً استمر أكثر من أسبوع بعد إيقاف تناول الدواء، مما يتوقع حدوث جمع إضافي. وقد أثبت ذلك بزرع البراز ووجود الطفيليات الضامة. هذه المتعضية تسبب التهاب كولون تالفي للعلاج بالعديد من المضادات بما فيها الكلينداميسين، تتراسيكلينات وأدوية البيتا لكتام.
19. عندما يعطى الفانكوميسين فموياً، فهو فعال في معالجة التهاب الكولون الناتج عن الديدان النتج من الجراثيم مثل *المطثيات الضميمة*، ولكن غالبية الاختصاصيين الأمراض الإنتانية يترشحون المعالجة بالميترونيدازول في حال التهاب الكولون القشاني. الكاتب، إن إعطاء الميترونيدازول فموياً يمتد ذو فعالية متساوية مع الفانكوميسين وتكلفته العلاجية تعادل ثلث تكلفة الفانكوميسين، وأكثر أهمية من ذلك وبسبب ازدياد حدوث مقاومة المكورات العنقودية والمكورات العنقودية ضد الفانكوميسين، يجب عدم استعمال هذا الدواء إذا كان هناك دواء بديل متوفر بشكل ثابت.

Aminoglycosides

45

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات تأثير الأمينوغليكوزيدات والآليات التي تقاوم فيها الجراثيم هذه المجموعة من الأدوية.
- تدوين الاستعمالات الرئيسية للأمينوغليكوزيدات ووصف التأثيرات السمية الرئيسية.
- وصف الحرائك الدوائية لأمينوغليكوزيد هذه الأدوية، مع الإشارة إلى أهمية التسمية الكلوية وعلاقتها مع السمية.

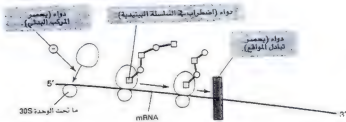
- استيعاب مغايرم التأثيرات السمية (القائمة) المتعددة على الزمن والمتحدة على التركيز للصادات ومعرفة ماذا يعني التأثير التأخر للصاد الحيوي.
- وصف التأثيرات غير المرغوبة للأمينوغليكوزيدات.

المغاييرم

- A. البات التأثير المضاد للجراثيم: في معالجة الأفعاج الحركومية بالصادات، فإن الأنظمة العلاجية المتعددة اليومية قد صممت للمحافظة على تركيز مصلية أعلى من التركيز المثبت الأدنى (MIC) لأطول مدة ممكنة، إن الفعالية في الحياة (11: ٧٧٧٥) لبعض الصادات بما فيها الأمينوغليكوزيدات تنبع عن تأثيرها المبيد المعتمد على التراكم، فعندما يزداد التركيز البلازمي أعلى من MIC فإن الأمينوغليكوزيدات تقتل نسب متزايدة من الجراثيم، الصادات الأخرى بما فيها البنسلينات والسيفالوسبورينات تعمل على قتل المتعضيات النشطة معتمدة على الزمن، بينما تكون فعاليتها في الحياة مرتبطة مباشرة بالزمن عندما تعمل لأعلى من MIC ، وتصبح مستقلة عن التركيز حثا تصل إلى التركيز المثبت الأدنى.
- تمتلك الأمينوغليكوزيدات أيضاً تأثير متأخر حيث إن تأثيرها المبيد يستمر على الرغم من هبوط تركيزها البلازمي إلى ما دون المستويات المثالية للقياس. وبالتالي فإن الأمينوغليكوزيدات تمتلك فعالية أكبر عندما تعطى جرعة واحدة كبيرة مما لو أعطيت جرعات صغيرة متعددة، تعتمد سمية الأمينوغليكوزيدات (بشكل مماثل لفعاليتها المضادة للجراثيم) بشكل حاسم على كل من التركيز البلازمي وعلى الزمن اللازم لهذا التركيز حتى يزداد، إن الزمن اللازم للوصول إلى ما فوق عتبة التركيز الأدنى سوف يكون أقصر عندما يعطى جرعة واحدة كبيرة من الأمينوغليكوزيدات مما هو عليه عندما تعطى جرعات متعددة صغيرة، هذه المقاييم بأورث القاعدة في بروتوكول إعطاء الأمينوغليكوزيدات جرعة واحدة يومياً، حيث تكون أكثر فعالية وأقل سمية من الأنظمة العلاجية التقليدية.
- B. التفضيلية: الأدوية في هذه المجموعة ترتبط بنسبة مع السكاكر الأينية المتشعبة بسلاسل هيدروكسيلية. الاختلافات الرئيسية بين أفراد هذه الأدوية تكمن في فعاليتها المضادة للمتعضيات النوعية خاصة المتعضيات سلبية القرام.
- C. الحركية الدوائية: الأمينوغليكوزيدات هي مركبات قطبية، ولا تمتص عند إعطائها عن طريق الفم. ويجب أن تعطى حقناً خلالياً للحصول على تأثيرها الجهازى واختراقها النسيجي محدود، الوضع الكسبى المألوف الرئيسى لإطراحها، وتناثر التراكيز البلازمية بشكل كبير تبدلات الوظيفية الكلوية، يرتبط إخراج الأمينوغليكوزيدات مباشرة بشكل نسبي مع تصفية الكرياتينين، ويجب ضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية لحدادى التراكم التسمي. إن مراقبة التراكيز البلازمية للأمينوغليكوزيدات قد تكون ذو قيمة من أجل الأمان والفعالية في اختيار وضبط الجرعة، في الأنظمة العلاجية التقليدية (2-4 مرات باليوم)، تفابير التراكيز البلازمية الأعظمية بعد 30-60 دقيقة من الإغشاء وتصابير التراكيز الدنيا تسمى قبل الجرعة التالية.
- D. آلية التأثير: الأمينوغليكوزيدات هي مبيدة للجراثيم مشعة لتركيب البروتين الجولوس. يعتمد اختراقها لخلاف الخلية الجرثومي بشكل جزئى على النقل الفعال المعتمد على الأوكسجين. وتمتلك فعالية قليلة ضد الجراثيم اللا هوائية، يمكن أن يتأخر نقل الأمينوغليكوزيدات ومشاركاتها مع مبططات تركيب جدار الخلية، التي قد تكون الأساس في تأثيرها التسماتى المضاد للجراثيم، داخل الخلية، ترتبط الأمينوغليكوزيدات على ما تحت الوحدة 30S البروتيني وتتداخل بتركيب البروتين بتلافة طرق على الأقل: (1) تحصر بشكل المركزى الدنى، (2) تسبب قرابة خاطئة لشبيطة على الـ mRNA. و (3) تثبط تداخل المواقع الشكلى 1-54. يمكن أن تحدث الأمينوغليكوزيدات اضطراب في بنية ميمبرات الريبازل ينجم عنها تعطيل وظيفية الريبازات الأخيلية.
- E. آلية المقاومة: تشمل الآلية الرئيسة للمقاومة تجاه الأمينوغليكوزيدات تشكل أنزيمات معطلة بتوسيد البلاسميد. هذه الأنزيمات هي مجموعة الترانسفيراز التي تحفز على أسئلة البولطائف الأينية ونقل الفوسفور أو مجموعات الأنييل إلى ذرات الألكسجين في مجموعات الهيدروكسيل ندى الأمينوغليكوزيدات. تمتلك الأمينوغليكوزيدات حساسية مختلفة تجاه هذه الأنزيمات، Netilmicin حالياً تتحسس فقط لعدد قليل من الأنزيمات، وبالتالي فعندما قد يكون فعالاً أكثر من باقي الأمينوغليكوزيدات ضد العديد من المتعضيات.



خلية جرثومية عولجت بالأمينوغليكوزيدات



الشكل 1-45: الآليات المحتملة لتأثير الأمينوغليكوزيدات. يظهر الجزء الأعلى من هذا الشكل تركيب البروتين الطبيعي، على الأقل ثم وصف ثلاثة تأثيرات للأمينوغليكوزيدات، كما يظهر القسم السفلي من الشكل. يحصر التشكل البيتي للمركب، ترميز خامل للحموض الأمينية في السلسلة الببتيدية نتيجة قراء خاطئة لـ mRNA، ويحمض تبادل المواقع على mRNA. قد يحصل منع حركة الريبوزوم بعد تشكل المركب البيتي المفرد، فيجسم عنه سلسلة mRNA ذات سلسلة مفردة من الريبوزوم عليها تدعى أحادي الريباز (monosome).

٢. الاستخدامات السريرية:

1. الاستخدامات الوقائية: هناك ثلاث من الأمينوغليكوزيدات (*amikacin*, *tobramycin*, *gentamycin*) تعتبر من الأدوية الهامة في معالجة الأخماج الخطيرة الناجمة عن الجراثيم سلبية الغرام الهوائية والتي تضم الإشريكية القولونية الهوائية، الأنتروبيكتز، الكليسيلا، المتقيبات، العصيات الزرق، والمشرقية (*Serratia*) (جدول 1-45). يعتمد اختيار الدواء على نمط الحساسية، قد يحدث تثبيط المضاد للجراثيم عندما تستعمل الأمينوغليكوزيدات مشاركة مع مضادات الببتاكتام، أمثلة على ذلك: مشاركتها في معالجة الأخماج الخطيرة بالعصيات الزرق والمكورات الموية.
2. استقطابات أخرى:
 - a. *Streptomycin*: يستعمل في معالجة السل، الطاعون والتولاريم، وبسبب خطورة السمية يجب أن لا يستعمل الستريبتوميسين عندما يمكن استعمال أدوية أخرى.
 - b. *Neomycin*: نتيجة لفعالية السمية، فإن التيوميسين يستعمل فقط موضعياً أو لتأثير الوضعي في السبيل الهضمي.
 - c. *Netilmicin*: يحتفظ به عادة لمعالجة الأخماج الخطيرة المشتبهة عن المتعضيات المقاومة على بقية الأمينوغليكوزيدات.

جدول 1-45: الاستخدامات السريرية للأمينوغليكوزيدات.

| اسم الدواء | الاستعمال |
|--|--|
| Gentamycin, amikacin, tobramycin, netilmicin | الأخماج الخطيرة بالجراثيم سلبية الغرام الهوائية بما فيها الإشريكية قولونية، الأنتروبيكتز، كليسيلا، المتقيبات، والعصيات الزرق، المشرقية |
| Streptomycin | السل، الطاعون، التولاريم، المشرقية، التولاريم، التهاب الشغاف الانتاني |
| Neomycin, kanamycin | تطهير الأمعاء، الأخماج المحلية |
| Spectinomycin | السلان التناسلي |

d. Spectinomycin، هو أمينوغليكوزيدات. وهو دواء بديل بوصف حشاشاً

عضلياً كجرعة وحيدة في معالجة السيلان البني.

G. السمية:

1. سمية أذنية: قد تحدث الأذية السمية أو الدهليزية (أو كلاهما) بأي من الأمينوغليكوزيدات وقد تكون غير عكوسة، ضعف السمع أكثر احتمالاً باستعمال الأميكاسين، الكاميسين، سوه وظيفة الدهليز أكثر احتمالاً باستعمال الجنتاميسين والتوبراميسين. إن السمية الأذنية ذات خطورة نسبية ترتبط بالتركيز البلازمي وبالتالي تكون السمية عائلية إذا لم تعدل الجرعة بشكل ملائم عند مريض سوء الوظيفة الكلوية. قد تزداد السمية الأذنية باستعمال مدرات المروء، حيث تبين أن السمية الأذنية تحدث عند الأجنة، لذلك فإن الأمينوغليكوزيدات مضادة للاستطباب لدى الحوامل ما لم تكون فوائدھا تفوق مخاطرها.
2. سمية كلوية: تأخذ السمية الكلوية عادة شكل تخرر أنيوني كلوي حاد، هذا التأثير غير المرغوب والذي يكون غالباً عكوس أكثر شيوماً لدى المسنين من المرضى، وعند الأشخاص الذي يتناولون بشكل متواقت الأمينوتريسين-B، السيكلوسبورينات أو الفانكوميسين، إن الجنتاميسين والتوبراميسين أكثر سمية للكلى من باقي الأمينوغليكوزيدات.
3. حصان عصبي عضلي: على الرغم من أنه نادر، قد يحدث حصان شبيه الكورار بالجرعات العالية من الأمينوغليكوزيدات وقد يتجم عنه شلل تنفسي، وهو غالباً عكوس بإعطاء الكالسيوم والتوستيغين، ولكن قد يحتاج إلى التهوية.
4. تفاعلات جفوية: قد تحدث تفاعلات جلدية تحسسية عند المرضى، وأكزيما تماس قد تحدث عند الأفراد الذين يتعاملون مع الدواء، حيث أن التوتوميسين هو العامل الأكثر احتمالاً أن يسبب هذا التأثير.

مهاره حقيقيه: السمية الكلوية

من أحد خصائص الأمينوغليكوزيدات هي سميته الكلوية. ما هي الأدوية الأخرى تستلخ أن تحدها والمزفوفة بأنها تمتلك تأثيرات غير مرغوبة على الوظيفة الكلوية؟ جراب المهاره/الحقيقيه يبدو في آخر هذا الفصل.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر عامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، يجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسية بشكل كاف لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أية مجموعة نوعية تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيس | متغيرات رئيسية | عوامل أخرى هامة |
|-----------------|---------------|----------------|-----------------------------------|
| Aminoglycosides | Gentamycin | Tobramycin | Amikacin, acediamin, streptomycin |
| جوارية | | | |
| مضوية | Neomycin | | Gentamycin, kanamycin |
| Aminocyclitol | Spectinomycin | | |

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو نعمات للعساره. اختر واحد فقط من

الإجابات أو نعمات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول آلية تأثير الأمينوغليكوزيدات خاطئة؟

(A) تحرض على قرءة خاطئة في الشفرة على mRNA template

(B) تمرز عدم استقرار عديدات الريباز

- (C) تثبيط الببتيديل ترانسفيراز
(D) تحفيز تشكّل المركب الببتيدى
(E) هي مثبطة لتكوين البروتين مبيدة للجراثيم
2. مريض عمره 70 عاماً، تصفية الكرياتينين لديه أكثر من 90 مل/دقيقة، لديه خمج بسليبات الفراء، وصف له الأميكلسين حقناً عصبياً بجرعة 5 مل/كغ كل 8 ساعات، وبده المرض بالاسنجابية، بعد يومين، شاقصت قيم الكرياتينين إلى 30 مل/د. بافتراض بأنه لا يوجد معلومات متوفرة حول المستويات البلازمية للأميكاسين، ما هو التدبير الأكثر ملاءمة للمريض في هذه المرحلة؟
(A) إنقاص الجرعة اليومية الكلية إلى 100 ملغ
(B) إنقاص الجرعة إلى 20 ملغ كل 8 ساعات
(C) إبقاء المريض على الجرعة الحالية واختيار الوظيفة السمعية
(D) إعطاء 5 ملغ/كغ كل 12 ساعة
(E) إيقاف الأميكاسين وتحويله إلى الجنتاميسين
3. أي من العبارات التالية حول الاستعمال السريري للأمينوغليكوزيدات خاطئة؟
(A) اعتماداً على طبيعتها القطبية، لا تمتص الأمينوغليكوزيدات عند إعطائها من طريق الفم
(B) تستعمل الأمينوغليكوزيدات غالباً مشاركة مع السيفالوسبورينات في المعالجة التجريبية للأخماج الجرثومية المهددة للحياة
(C) Netilmicin لا يحتمل أن يكون أكثر فعالية من الستروميسين في معالجة الخمج المكتسب بالمشافي بالتهابية الشاملة (*S. marcescens*)
(D) يشعل طيف فعالية الأمينوغليكوزيدات المضادة للجراثيم نظيرة الجرثوم الهشة
(E) يستعمل الجنتاميسين مع الأميسيلن لتأثيراتها التآزرية في التهاب الشفاف بالمكورات المعوية
4. أي من العبارات التالية حول المقاومة الجرثومية ضد الأمينوغليكوزيدات أكثر صحة؟
(A) تجمّع المقاومة عن إنتاج الببتيديل ترانسفيراز
(B) المقاومة الجرثومية تجاه الأمينوغليكوزيدات تمتاز بتبدل في سبيل تركيب حمض الفوليك
(C) إن ظهور المقاومة السريعة خلال المعالجة الدوائية شائع الحدوث
(D) تحدث المقاومة السريرية بشكل رئيسي بتشكّل مجموعة الترانسفيراز الأنزيمية بتوسط البلاسميد
(E) المكورات المعوية المقاومة على الميتيسيلين (MRSA) هي عادة حساسة على الأمينوغليكوزيدات
5. أي من الأدوية التالية من المحتمل أن تكون أكثر فعالية في معالجة الأخماج الناجمة عن الاتروبلاكتا؟ استعملت مشاركة مع البنسلين - SG
(A) Amikacin
(B) Gentamycin
(C) Netilmicin
(D) Streptomycin
(E) Tobramycin
6. فيما يتعلق بآلية تأثير الجنتاميسين المضادة للجراثيم، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
(A) ترتبط فعاليتها بشكل رئيسي بالزمن حيث يكون التركيز البلازمي للدواء أكبر من التركيز المشبّع الأدنى
(B) إن الفعالية الشديدة للجراثيم للجنتاميسين لا يعتمد على التركيز
(C) يستعمل الجنتاميسين بتأثيراته المضادة للجراثيم حتى بعد انخفاض تركيزه البلازمي لمستويات لا يمكن كشفها
(D) تنقص غالباً فعاليتها المضادة للجراثيم بوجود مثبّط تشكيب جدار الخلية
(E) يعتمد التأثير المضاد للجراثيم للجنتاميسين على الزمن
7. مريض بالغ (وزنه 70 كغ) لديه تجرثم دموي يعتقد أنه ناجم عن عصبية سلبية الفراء وصف له التوبراميسين بنظام جرعة واحدة يومياً، وجرعة تحميل يجب أن تحسب لتصل إلى ذروة التركيز البلازمي 20 ملغ/ل. بافتراض أن هذا المريض ذو وظيفة كلوية طبيعية، وكانت الحرائك الفارماكولوجية للتوبراميسين كالآتي: $20 = V_d$ لتر، $3 = t_{1/2}$ ساعات، 80 ± 10 مل/دقيقة، ما هي جرعة التحميل التي يجب أن تعطى؟
(A) 100 ملغ
(B) 200 ملغ
(C) 300 ملغ
(D) 400 ملغ
(E) 800 ملغ

8. أي من الأيونية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة ضد سلالات *المطثرات السلبية* ذات المقاومة الدوائية المتعددة، والتي تشمل تلك المقاومة على الستربتوميسين؟
- (A) Amikacin
(B) Cloxacillin
(C) Gentamycin
(D) Meropenem
(E) Spectinomycin
9. رجل عمره 57 عاماً شوهد بالمشفى في غرفة الإسعاف شاكياً من ألم خلف الأذن اليمنى. أظهر الفحص الفيزيائي وجود وذمة في مجرى السمع الشاھر وثقة قهجية مع ضعف في عضلات الجانب الأيمن من الوجه. لا يوجد علامات واضحة لإثبات جهاز. أخير المريض الطبيب بأنه مريض سكري. ويتناول glipizide يومياً بمعدل ١٢٠٠ ملغ. وهو يتناول أيضاً ١٢٠٠ ملغ من الأسبرين يومياً ولا يوجد أدوية أخرى غير ذلك. أظهر تلوين غرام لنتحة الأذن المتعد من الكريات البيض المتعددة اللون وعضيات سلبية الغرام. أرسل عينات من النتحة إلى المختبر لإجراء الزرع والتحصن الجرثومي. وضع التشخيص النهائي على أنه التهاب أذن فمخار. عند هذه المرحلة، أي من الأتي أكثر ملاءمة؟
- (A) يجب وصف المضادات من أجل الألم، ويستخدم المضادات حتى نأتي نتيجة الزرع
(B) يجب إرسال المريض للمنزل مع إعطاء وصفة cefaclor فموية
(C) يجب أن يعطى المريض في المشفى ويبدأ معالجته بالجنتاميسين مع التيكارسيلين
(D) يجب أن يعطى المريض في المشفى ويبدأ معالجته وريدياً بالـ Cilastatin-Imipenem
(E) يجب أن يعطى المريض في المشفى ويبدأ معالجته بالـ Spectinomycin
10. فيما يتعلق بسمية الجنتاميسين للأذن، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
- (A) تنقسم السمية الأذنية إذا استعملت كميات العروة لتسهيل إطراح الجنتاميسين
(B) إن التلويص الجهازي عادة أكثر أماناً من الجنتاميسين
(C) الجنتاميسين أكثر احتمالاً أن يسبب تأثيرات سمية أذنية من الأدوية الكهوية
(D) بالنظام العلاجي التقليدي، تكون العلامة المبكرة للسمية الكهوية تناقص تصفية الكرياتينين
(E) إن السمية الأذنية الناجمة عن الجنتاميسين عادة غير عكوسة وتتظاهر على شكل سموم الونظية الدهليزية
11. أي من العبارات التالية حول التلويصين صحيحة؟
- (A) يستعمل إضافياً في معالجة السل
(B) العلاج المفضل في حمى الجبال المبقعة المصحوبة
(C) من الأمينوغليكوزيدات الأقل سمية للكبد
(D) يستقبل بالأزيمات الكبدية
(E) يسبب صبات كبدي
12. لا يمتلك الستربتوميسين فعالية مفيدة في معالجة؟
- (A) الطاعون البشري
(B) الماخذة
(C) داء لايم
(D) السل
(E) ثلاثية
13. يمتلك هذا الدواء طيف من الفعالية وخصائص حركية فارماكولوجية غالياً متطابقة مع تلك التي يمتلكها الجنتاميسين، ولكن يبدى الدواء فعالية ضئيلة بمقارنة مع البنسلين ضد المكوّنات المجرية:
- (A) Amikacin
(B) Erythromycin
(C) Netilmicin
(D) Spectinomycin
(E) Tobramycin
14. مريضة عمرها 23 عاماً حامل ومصابة بالسلالات البشري، تشمل قصتها الطبية تحصن شاق شاق للعدوى للأميكاسين، ولحق حول ملامحها، وتشغل أن نتائج هذه المريضة بجرعة واحدة، لذلك فإنك سوف تختار:
- (A) Ceftriaxone
(B) Cefixime
(C) Ciprofloxacin
(D) Spectinomycin
(E) Tetracycline

15. في المعالجة التجريبية للأخماج الجرثومية الشديدة غير المحددة العامل المرض، هذا الدواء يستعمل غالباً مشاركة مع الأمينوغليكوزيدات، يعطى نقطة بند العديد من المكورات العنقودية.

- Amoxicillin (A)
- Clavulanic acid (B)
- Erythromycin (C)
- Nafcillin (D)
- Teicoplanine (E)

16. أي من المضادات التالية حول جرعة يومية واحدة للأمينوغليكوزيدات هي خاطئة؟

- (A) معالجة ملائمة لمرض العدادات الخارجية
- (B) إن ضبط الجرعة أقل أهمية في قصور الكلى
- (C) يحتاج زمناً تعريضاً أقل
- (D) أقل سمية من النظام التقليدي المتعدد الجرعات
- (E) إنقاص الجرعة أقل مشكلة

توجيهات (المباريات 17-20): تتبع هذه القصة التاريخية بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجابتك (2-5 جمل) ومن ثم قارنها مع تلك المعطاة في آخر هذا القسم.

مرضى ذكر عمره 28 عاماً يتعامل مع الأدوية الوريدية، قدم إلى غرفة الإسعاف شاكياً من حمى قشعريرة وفشلان وقد دامت مدة 6 ساعات، وقد اعترف بأنه تناول آخر حقنة وريدية من الهيدروكورتون قبل 74 ساعة من مشاهدته في العيادة. أظهر الفحص الفيزيائي بأنه خوضي غير مرتب مع العديد من الوشم (10000) ولديه خرف حاد وتقرن قرني. النبض 12/دقيقة، الضغط الدموي 50/100 ملم زئبق، الرئتين والخنجرة واضحتين، اكتشف تخثر مسافة أنبساطية 6/2 في الحالب الأيمن بالفتحة القلبية الوعائية. أظهر فحص الحافر الأصابع وجود نزف سطحي (زون حمامة). قيم مخبرية مضطربة: الكريات البيض 3/18000 ميكروليتر، كرياتينين 1.1 ملغ/دل، أرسلت عينات الدم إلى المختبر لزراعة ووضع التشخيص البدئي على أنه التهاب شفاف جرثومي، ذو جانب أيمن كما هو متوقع عند لدى سبب استعمال الدواء الوريدي. أدخل المريض إلى العيادة وعولج تجريبياً بالمضادات. إن التغيرات الأكثر احتمالاً التي تسبب الخفق هي المكورات العنقودية الذهبية، ولكن التغطية التي يتصح بها هي من أجل المكورات العنقودية، المكورات المعوية وربما من أجل جرثوم سلبية الغرام مثل العصيات الزرق.

17. ما هو النظام الملائم بالمضادات المقترحة لمعالجة التهاب الشفاف الجرثومي عند هذا المريض؟
18. إذا كان هذا المريض متحسس على مضادات البيتاكتام، ما هو النظام البديل الملائم؟
19. كيف سوف ترافق المعالجة؟
20. ما هي المضادات الجديدة التي يمكن أن تكون مفيدة إذا كان هذا الإنسان ناجم عن العقديات المذهبة المقاومة على المضادات التقليدية؟

الأجوبة

1. الأمينوغليكوزيدات هي مثبطات تركيب البروتين مبيدة للجراثيم ترتبط بمركبات ما تحت الوحدة 30S للريبوسوم تشمل تأثيراتها حصر تشكل المركب البدئي، التزوير الخاطئ، انقطاع في عديدات الريباز. تثبيط الببتيد توليف ترانسفيراز بالكوأامينوكول ولس بالأمينوغليكوزيدات. الجواب (C).
2. مراقبة المستويات البلاسمية للدواء تعتبر حاسمة عند استعمال الأمينوغليكوزيدات. يبدو المريض في هذه الحالة أنه يتحسن، لذلك فإن إنقاص جرعة الأميكاسين نسبة إلى تناقص تصفية الكرياتينين، حيث أن تصفية الكرياتينين تعادل فقط الثلث الأول من القيمة البدئية، لذلك يجب إنقاص الجرعة لتصبح ثلث الجرعة المعطاة في البدء. الجواب (B).
3. إن تراكم الأمينوغليكوزيدات داخل الخلية من قبل الجرثوم يعتمد على أوكسجين، فالجراثيم اللا هوائية مقاومة وراثياً. الجواب (D).
4. تتجه المقاومة السريرية تجاه الأمينوغليكوزيدات عن شكل ترانسفيراز مستقلب للدواء. ونشوء مقاومة خلال المعالجة بالدواء سادر. الأمينوغليكوزيدات ليست فعالة ضد المكورات العنقودية المقاومة على الببتايسين. الجواب (D).
5. عندما يستعمل الستريبتوميسين مشاركة مع البسلين G، يستمر الستريبتوميسين مفيداً في أخماج المكورات المعوية. حوالي 15% من المكورات المعوية المعزولة والتي تكون مقاومة للجنتاميسين. والأمينوغليكوزيدات الأخرى

- تبقى متحصنة على الستريptomيسين، الجواب (D).
٦. إن تأثير المضاد للجراثيم الأمينوغليكوزيدات يعتمد على التركيز أكثر من اعتماده على الزمن، تستمر فعالية الدواء بالأزدياد طالما أن المستوى البلاسمي أعلى من التركيز المشبب الأدنى (MIC)، عندما ينقص المستوى البلاسمي للجنتاميسين أدنى من MIC، يستمر الدواء بتأثيراته المضادة للجراثيم عدة ساعات مشبهاً إلى التأثيرات المتأخرة للمضاد الحيوي وتمتلك مثبطات جدار الخلية الجراؤوسي غالباً تأثيرات تساندية مع الأمينوغليكوزيدات من المحتمل خلال ازدياد تراكُم الأمينوغليكوزيدات داخل الخلية، الجواب (C).
7. تحسب جرعة تحميل أي دواء بضرب التركيز البلاسمي المرغوب (مع/لتر) بحجم التوزع (لتر)، الجواب (D).
8. إن السلاتات من المفطورات السلية المقاومة للعديد من الأدوية تقاوم الستريptomيسين وعادة تكون حساسة على الأميكاسين، لاحظ أن الأدوية الأخرى المدونة (بما فيها الجنتاميسين) تمتلك فعالية مضادة للسُل، يستمر الأميكاسين والستريptomيسين أدوية بديلة وإذا استعملا فيستعملان دائماً مشاركة مع العوامل المضادة للسُل الأخرى، الجواب (A).
٩. إن مرض السُكري المصاب بالتهاب أذن خارجية يكون ذو خطورة خاصة بسبب خطورة انتشار الانتان إلى الأذن الوسطى وأحياناً إلى الصعاب، لذلك يصنع قبوله في المشفى، بناءً على تلويغ غرام، تشمل العوامل المحتملة *الاشيريشيا الكولونية، المصببات الزرقق والتقطعية* يجب أن تشمل مثل هذه العوامل وعصيات سلبية الغرام الأخرى. إن مشاركة الأمينوغليكوزيدات مع المضلّفات الواسعة الطيف أكثر ملاءمة في هذه الحالة وتكون مشاركة حسّاسية ضد العديد من سلالات المصببات الزرقق. من المحتمل استعمال *Imipenem-clastin* ولكن السلالات المقاومة من المصببات الزرقق تظهر خلال المعالجة الدوائية، يستعمل السيفالغوف في التهاب الأذن الوسطى عند المرضى في العيادة الخارجية ولكن لا يمتلك السيفالغوف فعالية مضادة للمصببات الزرقق، الجواب (C).
10. إن حدوث السمية الكلوية باستعمال الجنتاميسين هي أكثر 2-3 مرات من حدوث السمية الأذنية، يكون المؤشر الأول للسمية الكلوية بازدياد المستويات الدنيا للأمينوغليكوزيدات والتي يتبعها ازدياد كرياتينين الدم، بينما تكون السمية الأذنية عادة غير مكشوفة تظال بتأثيرها الوظيفية البغليزية وقد تحدث نقص سمع، تمتاز السمية الأذنية باستعمال مدرات المروة، الجواب (E).
11. عندما يستعمل التيوميسين حقناً خلائياً، فإنه يسبب أذبة كلوية وسمية أذنية لذلك يستعمل تطبيقاً موضعياً، بما فيها تأثيره الموضعي في أخماج السبيل الهضمي، وللتخفيف قبل الفعل الجراحي على الأضام، في السبات الكبدية، يستعمل التيوميسين (مع إنقاص الوارد من البروتين) لتثبيط الجراثيم الكولونية الشكل (*coliform*)، متضمنة بذلك من الاستعماج بالأمونيا، الجواب (E).
١2. الستريptomيسين هو الدواء المفضل في معالجة الطاعون والتولاريميا ويملك قيمة إضافية في السُل، يفضل عادة الجنتاميسين (مع التراسيكلين) في المالحلية (داء البروسيلة)، ولكن الستريptomيسين يعثر الدواء الاحتياطي في هذه الحالة، يمتلك الأمينوغليكوزيدات فعالية قليلة في داء الليم الذي يعالج عادة بالديكسيسيكلين والأموكسيسيلين، الجواب (C).
١3. التوراميسين غالباً مطابقاً للجنتاميسين في كلاً من حركاته وتأثيراته الفارماكولوجية، ولكنه أقل فعالية من الجنتاميسين والستريptomيسين عندما يستعمل مشاركة مع البنسلين في معالجة التهاب الشغاف بالمكورات الموية، الجواب (E).
١4. الستريptomيسين (2 غرام حقناً عضلياً) هو الخيار الملام في هذه الحالة، تقاوي السيفالوسبورينات لدى المرضى ذوي الحساسيات الشديدة تجاه البنسلين، وتقاوي الفلوروكينولونات (انظر الفصل 46) عند الحامل، استعمال التراسيكلين في الماضي في معالجة السيلانّ الثني، ولكن ليس كجرعة وحيدة، ويجب تقاوي التراسيكلين أيضاً خلال العمل، الجواب (D).
١5. في غلبية الحالات التي تتضمن استعمال الأمينوغليكوزيدات كمعالجة تجريبية، فإن التلقعية المحتملة للمكورات المتقوية يجب أن تضم استعمال *ceftriaxone* أو السيفالوسبورين (ليس مدون)، الأموكسيسيلين هو يتخصص تجاه البنسلينات المنتجة من قبل المكورات المتقوية، وعلى الرسم من إن حصص *Clavulanic* هو مثيل لهذه الأزيومات فإنه لا يستعمل بشكل مستقل عن البنسلين، إن العديد من السلالات المتقوية الشديدة تقاوم التراسيكلينات، الجواب (D).
١6. الجرعة الواحدة اليومية من الأمينوغليكوزيدات، واختيار الجرعة الملامّة ذات عامل حاسم عند عرضى قصور الكلى، تلمح الأمينوغليكوزيدات من الكلى نسبة إلى نصفية الكرياتينين، إن معرفة درجة القصور، بناءً على كرياتينين البلاسمي (أو BUN) يعبر ضرورياً لتقديم الجرعة اليومية الوحيدة لمن الأمينوغليكوزيدات، الجواب (B).
١7. إن المكورات المتقوية هي السبب الأشيع لالتهاب الشغاف عند مرضى يسبوا استعمال الدواء وريدياً، إن النظام العلاجي الثلاثي المؤلف من الأميسيلين، التانسيلين، والجنتاميسين هو الملام إذا لم هناك ضرر حساسية

- تجاه التسلطات، يغطي النافيسلون المكنوزات الضعيفة (ولكن ليس سلالات MRSA)، الأميسلين مع الجنتاميسين يتسائدان ضد المكنوزات المعوية ومن المحتمل ضد العدديات الخسرة، يغطي الجنتاميسين الجراثيم الهوائية سلبية القرام.
18. إن الفانكوميسين مع الجنتاميسين هو نظام بديل بآل حال التحسس على البنسلين، أو بآل حال توقع أو تحديد سلالات من MRSA.
19. سوف تشمل معالجة هذا المريض مراقبة الحصى لديه وإزدياد الكريات البيض، وتتلخ زرع الدم، والوفشة الكلوية، والوفشة السمية والذهيضية.
20. إن الـ Quinupristin-dalfopristin والـ Linezolid هما من الأدوية الجديدة ويمتلكان فعالية ضد المكنوزات إيجابية القرام المقاومة على الفانكوميسين والصادات التقليدية.

جواب المهارة الحفظية: السمية الكلوية

تضم الأدوية التي تمتلك تأثير سمي كلوي فعال: مثبطات ACE، الأستازولاميد، الأمينوغليكوزيدات الأسيرين، الأموتريسين، B، السيكلوسبورين، أملاح الذهب، الليثيوم، الميتاسيلين، ميتوكلين فلووات، NSAID، بنتاميدين، سلفاميدات، نتراسيكلينات التيازيدات، والتريامترين.

Sulfonamides, Trimethoprim & Fluoroquinolones

46

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات التأثير المضادة للجراثيم للسلفاميدات والثري ميتوبريم على تركيب حمض الفوليك الجرثومي والآليات المسؤولة عن المقاومة تجاه الأدوية المضادة للفولات.
- تدوين الاستعمالات السريرية الرئيسية للسلفاميدات والثري ميتوبريم، مفردة ومشتركة، ووصف الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات السمية.
- وصف آلية تأثير الفلوروكوينولونات والآليات المسؤولة عن المقاومة الجرثومية تجاه هذه العوامل.
- تدوين الاستعمالات السريرية الرئيسية للفلوروكوينولونات ووصف حرائكها الفارماكولوجية وتأثيراتها السمية.

آلية التشايف الثالثة

| جدول 46-1: التشايف | |
|--|---|
| المصطلح | التعريف |
| مضاد للاستقلاب Antimetabolite | دواء ذو بنية كيميائية قادرة على التداخل مع التخليق مع المركبات الفلوقينية، المضاد للاستقلاب الخلوي، يشمل هذا المصطلح العوامل المضادة للجراثيم التي تثبط استقلاب حمض ثيوليك. |
| الحصار التسلسلي Sequential blockade | تأثير مشترك لمؤثرين يبطئان الخطوات المتتالية في طرق الاستقلاب الحركي. |

الآلية

المضادات وتري ميثوبريم هما أمثلة من الأدوية المضادة للاستقلاب، تمتلك بنية كيميائية قوية من تلك المواد الطبيعية الحديثة، وهي قادرة على التداخل مع تركيب حمض الفوليك، الذي يعتبر ضرورياً للعديد من المتعضيات الدقيقة، المضادات (التي تشابه بنوياً مع بارا أمينو بنزوليك أسيد) تثبط ديهيدروثيوليك أسيد سينتاز، وهو الخطوة المبكرة في تركيب حمض الفوليك، تري ميثوبريم (مشابه للديهيدروفوليك أسيد) يثبط أنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز المسؤول عن تحويل ديهيدروفوليك أسيد (DHF) إلى الشكل الفعال لترايبروفوليك أسيد (THF). إن مشاركة المضادات مع التري ميثوبريم يسبب حصاراً تسلسلياً في تركيب حمض الفوليك، ينجم عنه تأثير تضافري ومبيد للجراثيم.

يتم تطوير الفلوروكينولونات في منتصف 1980s نظراً، هاماً، حيث تمتلك هذه الأدوية طيفاً واسعاً فعلاً ضد الجراثيم وتشمل سلالات العديد من العوامل الممرضة الشائعة المقاومة على المضادات الأخرى، تمتلك الفلوروكينولونات فعالية حيوية جيدة قوية وتضيف نفعاً لتأثيرات جانبية. ساهمت هذه الخصائص في انتشار استعمالها بشكل واسع خلال العقد الماضي، ونسوة الحظ، فإن ظهور سلالات مقاومة كانت سابقة عضويات متحمسة (مثل المكورات العنقودية والمكورات العنقودية) أدت إلى تناقص فاعليتها المبريرة بعد أن كانت في طور الاستعمال لعقد أو أكثر.

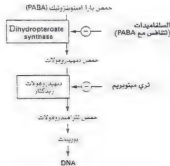
الأدوية المضادة للفوليك

A. التصنيف والحركة الفارماكولوجية:

1. المضادات، هي مركبات حمضية ضعيفة تمتلك نواة كيميائية تشابه مع حمض بارا أمينو بنزوليك (PABA)، تختلف عناصر هذه المجموعة في خصائصها الحركية الفارماكولوجية واستعمالاتها السريرية، تشمل حركاتها الفارماكولوجية اختراقها النسيجي المعتدل، استقلابها الكبدي وإخراجها الذي يسم الدواء دون تبدل أو المستقلبات المؤسلة منه في البول، قد ينقص تحمض البول حلوثيتها، مما ينتج عنه ترسب الدواء أو مستقلباته، يجب أن هذه المركبات ذات حلوية محدودة، فقد استعملت المشاركة ما بين ثلاثة من المضادات المضطلة (تلاقح المضاد) لإنقاص احتمال ترسب أي من الأدوية فيما لو استعمل لوحده. قد تصنف المضادات؛ قصيرة التأثير (مثل Sulfisoxazole)، ومتوسطة التأثير (مثل sulfamonomoxime) وطويلة الأمد (مثل sulfadoxine). ترتبط المضادات مع بروتينات البلازما على المواقع التي يربطها البوليبيروين والأدوية الأخرى.
2. تري ميثوبريم: يشابه هذا الدواء بنوياً مع حمض الفوليك، وهو أساس ضعيف ويلتصق في البنية الحمضية، يصل لتراكيز عالية في مخدرات الروماتيزم والمفصل (الشكل 1-1)، يطرخ جزء كبير من التري ميثوبريم دون تبدل في البول، نصف عمر هذا الدواء يشابه مع المضاد سلفازول (10-12 ساعة).

B. أدوية التشايف:

3. المضادات، هي من مشتقات تركيب حمض الفوليك فيبند للهرثوم، وكمنضادات لاستقلاب، PABA، فإنها تثبت تقيسياً synthase dihydropterate (شكل 1-46)، وهي تعمل أيضاً كركيزة لهذا الأنزيم مع يؤدي لتكوين أشكال غير فعالة وطبيعية من حمض الفوليك، تنجم السمية الاصطناعية للمضادات من عدم قدرة خلايا التحيويات على تركيب حمض الفوليك، ويتوجب على هذه الخلايا استعمال حمض الفوليك الجاهز الوارد مع الحمية.



الشكل 46-1: التأثيرات المثبطة للسلفاميدات والتري ميثوبريم على تركيب حمض الفوليك، تثبيط مرحلتين ناحيتين من تشكل حمض الفوليك الرياضي (THF) يلجم عنها حصار تسلسل ولذا يحد ميود للجراثيم.

2. تري ميثوبريم: هو مثبط اصطناعي للديهيدروفولات ريدكتاز. وبذلك تمنع تشكل الشكل الرياضي الفعال من حمض الفوليك (شكل 46-1). إن الديهيدروفولات ريدكتاز الجرثومي أكثر من 4-5 مرات حساسية للتثبيط بالتري ميثوبريم من أنزيم الثدييات.
3. تري ميثوبريم مع السلفاميتوكسازول (TMP+SMX): عندما يتم مشاركة الدوائين معاً، فإن الفعالية المضادة للجراثيم التأخرية تجمع عن الحصار التسلسلي لتركيب الفولات (الشكل 46-1). هذه المشاركة الدوائية تمتلك فعلاً جيداً للجراثيم المتحصنة عليها.
- C. المقاومة الجرثومية تجاه السلفاميدات شائعة وقد تكون بتوسط البلاسميد. ويمكن أن تتحم من نقص تراكم الدواء داخل الخلية، ازدياد إنتاج PABA من قبل الجرثوم، أو نقص حساسية dihydropteroate synthase تجاه السلفاميدات. تتجسم المقاومة السريعة تجاه التري ميثوبريم بشكل شائع من إنتاج ديهيدروفولات ريدكتاز تمتلك ألفة أقل تجاه الدواء.
- D. الاستعمال السريري:
 1. السلفاميدات: فعالة ضد المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام، كلاميديا، نوكارديا. عناصر معينة من السلفاميدات تستعمل بواسطة الطرق التالية للحالات المشار إليها:
 - a. الأخماج البولية البسيطة: فموياً (مثل السلفات الثلاثية، سلفونكسازول).
 - b. أخماج الحروق: موضعياً (مثل Silver sulfadiazine, mafenide).
 - c. التهاب الكولون القرصي، التهاب المفاصل الروماتويدي، حموي (مثل Sulfasalazine).
 2. تري ميثوبريم والسلفاميتوكسازول (TMP+SMX): لقد تم قبول هذه المشاركة الدوائية الهامة لمعالجة أخماج السبيل البولي المخلطية وأخماج الجيوب والأذن والتهنن الناحية عن المستعمرات التفرعية، والمركبات الثلاثية. يستعمل TMP-SMX لدى المرضى مشطي المتاعاة لمعالجة الأخماج الناجمة عن *Armonas hydrophila*. وهي الدواء المفضل في الوقاية والعلاج من ذات الرئة بالتكيس الكاريني. من المحتمل أن تستعمل كدواء احتياطي في الحصى التيفية بسواء الشيخلا (الزحار المعوي)، وقد استعملت في الأخماج الناجمة عن المكورات العنقودية المقاومة على البناسيلين والستربتريا وحيدة الخلايا.
- E. سمية السلفاميدات
 1. قروح الحساسية: تفاعلات تحسسية تشمل انتفاعات جفدية وحصى تحدث بشكل شائع. يجب أن يبتزح إمكانية حدوث تحسس متعالب بين أفراد السلفاميدات ذات البنية الكيميائية المشابهة (مثل خافضات سكر الدم القوية، التيازيدات). وقد يحدث بشكل نادر التهاب جلد توفسي، التهاب شويان عقدي متعدد، متلازمة ستيفن جونس.
 2. حصى، غثان، إقياء، وإسهال شائع الحدوث. يمكن حدوث سوء وظيفة كبدية خفيفة، ولكن حدوث التهاب كبدي غير شائع.
 3. سمية كبدية: على الرغم من أنه تأثير نادر، يمكن أن تسبب السلفاميدات نقص المحبيبات، نقص منسجات وقر دم لا مصنع. قد يحدث التحلل دم حاد عند المرضى المصابين بمرض (G6PD).

4. السمية الكلوية: قد تتسبب السلفوناميدات، في البول في وسط pH حامضي مسببة لشكل بلورات يولية وبيلة دورية.
5. التفاعلات الدوائية: تتنافس مع الـ Warfarin والميتوثرينات على الارتباط ببروتينات البلازما في الثاني، وقد تشمل أعراض السمية البلاسمة لهذه الأدوية. تستعمل السلفوناميدات أن تزيد البيلويين من ارتباطه ببروتينات البلازما، مما يعمل خطورة حدوث اليرقان التوري عند الوليد إذا ستمثل في الثلث الثالث من الحمل.
6. سمية القرني ميثوبريم: قد يسبب القرني ميثوبريم التأثيرات غير المرغوبة المكثفة كداء مضاد للفيروسات والتي تشمل فقر دم، ضخيم الأرومات، تورم الكريات البيض، ونقص المحببات. قد تنقص هذه التأثيرات عادة بإعطاء حمض الفوليك. إن مشاركة TMP مع SMX قد تسبب أي من التأثيرات غير المرغوبة التي تحدثها السلفوناميدات. إن مرضى الإيدز الذي يتناولون SMD-TMP تحدث لديهم تأثيرات غير مرغوبة بنسبة عالية الحدوث، تشمل الحمى والتهابات وقلة الكريات البيض والإسهال.

الفلورو كينولونات

- A. التصنيف والحرارة الفارماكولوجية: الفلورو كينولونات الجدي هو norfloxacin، وعناصر أخرى في هذه المجموعة تشمل ciprofloxacin، ofloxacin، Lomefloxacin، وsparfloxacin. جميع هذه الأدوية ذات جهازية جوية فعوية جيدة (قد تتداخل مع مضادات الحموضة) وتنتشر غالبية الأنسجة، ولكن لا يعقب norfloxacin مستويات بلاسمية كافية للاستعمال في غالبية الأنسجة الجهازية. يتم إخراج غالبية الفلورو كينولونات من طريق الكلية بواسطة الإفراز الأنبوبي الفعال (الذي يمكن أن يحصر بالبروتينيد)، وعادة هناك حاجة لإنقاص الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة البولية. إن الـ Sparfloxacin، Moxifloxacin، وrovofloxacin تطرح بشكل جزئي عن طريق الاستقلاب الكبدي والإفراج الصفراوي. انصاف أعمار الفلورو كينولونات هي عادة تتراوح ما بين 3-8 ساعات، الأدوية التي تطرح بتفرق غير خطية وتتملك انصاف أعمار تتراوح ما بين 10-20 ساعة.
- B. آلية التأثير: تتداخل الفلورو كينولونات مع تركيب DNA الجروسي من خلال تثبيطها للـ DNA gyrase (DNA topoisomerase IV وTepoisomerase II)، فهي تحصر ارتخاء Supercoiled DNA المحفز للـ DNA gyrase. وهي خطوة ضرورية للتضاعف والتضاعف الطبيعي، إن تثبيط topoisomerase IV بالفلورو كينولونات يتداخل مع فصل DNA الصبغي المضاعف خلال انقسام الخلية، إن الفلورو كينولونات قاتلة للجراثيم المتحمسة عليها.
- C. المقاومة: تحدث المقاومة تجاه الفلورو كينولونات خلال المعالجة بتواتر حوالي واحد با 10⁸ من المتعضيات، خاصة في الميكروبات العقودية، والعصيات الزرق والشارية. تشمل آليات المقاومة نقص تراكم الدواء داخل الخلية وتبدلات في حساسية الارتباطات الهدف عن طريق طفرات في مواقع ارتباط الفلورو كينولونات. تتم مقاومة الكولونيات من تبدلات في حساسية الـ DNA gyrase، بينما تكون مقاومة الميكروبات إيجابية الغرام ناتجة عن تبدلات في حساسية التيرازيوهيز IV.
- D. الاستعمال السريري: إن الكينولونات المفردة (الفلورو كينولونات) فعالة في معالجة الأنسج البولية المتحمسة والتهنمية الناتجة عن المتعضيات سلبية الغرام التي تشمل الميكروبات البنية، *إشريشيا كولونية*، *كليبسيلا* البنية، *كامبيوبكتير* المعنمية، *الأنثروبكتس* العصية النقية، *الستافيلوكوك*، *الستيفيل*، استعملت بشكل واسع في أخراج السيل التنفسي، الجلد والتسح الرخوة، ولكن فعاليتها الآن متفائلة بسبب ظهور المقاومة. إن ciprofloxacin وofloxacin هي أدوية بديلة عن التحل الثالث من السيفتاسورينات في السيلان البني، تعطي كعصيات جيدة فعوية، ofloxacin سوف يستأصل وجود المتعضيات مثل الكلاميديا، ولكن يتسلب ذلك 7 أيام علائية. levofloxacin يمتلك فعالية جيدة ضد المتعضيات الشراعية بذات الرتبة المكتسبة بالتعضات بما فيها اللز تعديجية مثل المغفورات الزرقية، Sparfloxacin، تتملك فعالية متزايدة ضد المتعضيات إيجابية الغرام بما فيها الميكروبات الزرقية المقاومة على التسلل Moxifloxacin وrovofloxacin يمتلكان فعالية ذات طيف واسع حيث تشمل كلاً من المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام والجراثيم ثلثا خزانة. استعملت الفلورو كينولونات في حالة حمة الميكروبات المعنمية، في معالجة السيل، وفي التبرع الوقائي عند مرضى نقص الغدلات.
- E. السمية: اضطراب هضمي هو التأثير الجانبى الأكثر حدوثاً، قد تسبب الفلورو كينولونات التهابات جلدية، صمغ، دوار، آرق، اضطراب وظيفة الكبد، انسمام عضلي، التهاب وري، خلع إشعاع بالعضلات والمفاصل والكدمات

العقيدة، لا يوصى باستعمال الفلوروكينولونات عند الأطفال والحوامل لأنها أحدثت اضطراب في تطور العضلات عند الحيوانات. قد تزيد الفلوروكينولونات من المستويات البلازمية من التوفلوين والركبيات الأخرى من الميثيل الكراتين. وبالتالي تميز سمييتها. يطيل Sparfloxacin مسافة QT، مع احتمال خطورة اضطراب نظم قلبي، ويترافق الدواء مع نسبة حدوث عالية للحساسية للضياء. Trovafloxacin تمتلك سمية كبدية عالية.

مهارة حفظية: تناول مسافة QT
(النظر الفصل 14)

لقد سحب الـ Crepafloxacin من استعمال السريري في الـ USA بسبب سميته المثلية الخطرة. Sparfloxacin المتوفرة حالياً، هو مضاد استطباب عند المرضى الذين يتناولون أدوية تعطل مسافة QT. ما هي الأدوية الأخرى التي يمكنك تذكرها وتمتلك هذا التأثير المميز الذي يزيد من زمن كمون العمل البطيئي؟ جواب المهارة الحفظية موجود في آخر هذا الفصل.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة مميزات المقدرات الرئيسة بشكل كلي للتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض. يجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى مجموعة نوعية تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | المقدرات الرئيسة | عوامل أخرى هامة |
|-------------------------------------|--|---------------------------------|---|
| Sulfonamides أدوية قهوية | Sulfonazote | Triptazula, sulfamethoxazole | Sulfadiazine |
| أدوية موضعية، أدوية ذات تطبيق موضعي | Sulfacetamide: sulfazotrine, sulfafuride | | |
| مشاركة | Trimethoprim- sulfamethoxazole | | Pyrimethamine-sulfadiazine |
| منظمات الغلوتاميد وديكتاز | Trimethoprim | | Pyrimethamine |
| الفلوروكينولونات | Ciprofloxacin | Levofloxacin, Ofloxacin | Moxifloxacin, sparfloxacin trovafloxacin |

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مميزات العبارة، اختر واحد فقط من

الإجابات أو العبارات الشمة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول السلفاميدات خاطئة؟

- تثبت السلفاميدات المهيديروفولات ريدكتاز الجرثومي
 - قد يحدث سوء وظيفة النوى القاعدية عند الوليد إذا أعطيت السلفاميدات في المرحلة المتأخرة من الحمل.
 - قد يحدث التحسس المتصالب بين السلفاميدات والتيازيدات
 - بيلة بلورية سلفاميدية أكثر احتمالاً أن تحدث عندما يكون pH منخفض
 - السلفاميدات هي مضادات لاستقلاب الـ PABA
2. إن مشاركة التري ميثوبريم والسلفاميتوكسازول فعالة ضد أي من الأضخام الانتهازية التالية عند مرضى الإيدز؟

- الحلأ البسيط المنتشر
- التهاب السحايا بالمستقيبات
- التوكسوبلاسما
- داء المبيضات القوي

(E) السيل

امرأة عمرها 24 عاماً عانيت من رحلة خارجية وهي تعاني من إسهال الحسافريين، ولم تستجيب لمشكلتها للأدوية المضادة للإسهال، ويتوقع وجود عصبية سلبية الغرام، أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة هذه البروضة؟

- (A) Ampicillin
(B) Levofloxacin
(C) Sulfacetamide
(D) Trimethoprim
(E) Vancomycin

4. أي من العبارات التالية حول الاستعمال السريري حول السلفاميدات خاطئة؟

- (A) ينقص تراكم السلفاميدات داخل الخلية في السلالات المقاومة للجراثيمية
(B) تمتلك السلفاميدات فعالية ضد الكلاميديا التراخومية ويمكن استعمالها موضعياً لمعالجة أخماج الكلاميديا في العين
(C) السلفاميدات فعالة في حصى الجبال البقيعية الصغيرة عند المرضى المتخصصين على التتراسيكلينات.
(D) من غير المحتمل أن تكون السلفاميدات فعالة كعامل مصاد للجراثيم لوحدها في معالجة التهاب البرونشيت المزمن
(E) لقد أصبحت بعض السلالات الجراثيمية مقاومة بسبب ازدياد إنتاج PABA

5. رجل عمره 31 عاماً مصاب بالسيلان البني، ليس لديه حمى أو آلام، ولكنه يذكر منذ بضعة سنين عندما كان في أفريقيا حصل لديه التهاب دم حاد تالي لاستعمال دواء مضاد للالاريا، وكان الطبيب مهتماً بذلك المريض المصاب بالتهاب مرفق بالكلاميديا التراخومية، على الرغم من عدم وجود زرع أو اختبارات إيجابية، أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة ضد المكوّنات البنية وتستأصل الكلاميديا التراخومية عند هذا المريض؟

- (A) Cefixime
(B) Ciprofloxacin
(C) Ofloxacin
(D) Spectinomycin
(E) Sulfamethoxazole

6. أي من العبارات التالية حول الفلوروكيلولونات خاطئة؟

- (A) قد تنقص مضادات الحموضة من الجاهزية الحيوية الفعوية للفلوروكيلولونات
(B) إن مقاومة المكوّنات البنية تجاه الفلوروكيلولونات قد تشمل تبدلات في التكوين/الزوميراز IV
(C) يجب تعديل جرعة الفلوروكيلولونات لدى المرضى إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/دقيقة
(D) الفلوروكيلولونات هي الدواء المفضل في معالجة أخماج السيل البولي غير المختلفة لدى طفلة عمرها عشرة سنوات
(E) تثبط الفلوروكيلولونات الارتباط الإيجابي لـ Supercoiled DNA

7. رجل عمره 55 عاماً يشتكي من إسهال دوي من ألم أسفل البطن مع نزف متقطع مستمر مع شهور في "ميادة ويبدو أنه ذو تقنية جيدة وضغط دم ضمن الحدود الطبيعية، أظهر الفحص وجود ألم بطني متباعد، وبعض، وهو قيد المعالجة العنسية بالـ buprenorphine كونه مصاب بمرفق التنص lopramides من أجل الإسهال، ليس لديه قصة طبية عامة أخرى، أظهر تنظير السين ودمة مخاطية، هشاشة وبعض القيح، الفحص المخبري الحيوي لزراع البراز وخزعات المخاطية لم يظهر ما يشبه وجود خضج جراثيم، أو أميبيا أو حمة مخيمكة للخلايا، وضع التشخيص البشري على أنه التهاب كرابين حرجي خفيف إلى معتدل، الدواء الأكثر ملاءمة يستعمل عند هذا المريض هو:

- (A) Ciprofloxacin
(B) Ganciclovir
(C) Mesonidazole
(D) Sulfasalazine
(E) TMP-SMX

8. الأداة التي يمتلكها الصنفاستازين في تأثيره الرئيس في التهاب الكولون التقرحي هي تشيعة:

- (A) تركيب حمض الفوليك
(B) تشكل النيكوترويدات والبروسا غلاتنسفات

- (C) النفوسوليباز
(D) فعالية مضخة البروتون
(E) تشكل الأنترولوكين
9. أي من العبارات التالية حول مشاركة النثري ميثويريم مع السلفا ميتوكسازول هي خاطئة؟
(A) هذه المشاركة فعالة في معالجة ذات الرئة الناجمة عن التكتيس الكاريني الرئوي
(B) يحدث الدواء حمض تسلسلي في تركيب حمض الفوليك
(C) الحمى وتقرن الكريات الدم الشامل يحدث غالباً عندما تستعمل هذه الأدوية عند مرضى الإيدز
(D) هذه المشاركة ملائمة لمعالجة التهاب البلعوم بالمقدمات
(E) هذه المشاركة فعالة في تدبير التلقيم الحاد لالتهاب القصبات المزمن
10. أي من التأثيرات غير المرفوعة التالية أكثر احتمالاً أن تحدث بالسلفاميدات؟
(A) تأثيرات عصبية تشمل صمغ، دوار ونفاس
(B) بيلة دعوية
(C) متلازمة فانتوني بيلة حمضية أمينية
(D) يرقان نووي عند الوليد
(E) تفاعلات جلدية
11. هذا الدواء هو عامل مضطرب في معالجة داء التوكارديا ولدى مشاركته مع البيريميثامين فهو فعال في الوقاية ضد الفصع بالتكتيس الكاريني عند مرضى الإيدز.
Clindamgin (B)
Ampicillin (A)
Norfloxacin (C)
Sulfadiazine (D)
Trimethoprim (E)
12. أي من العبارات التالية حول Sulfisoxazole هي خاطئة؟
(A) فعالة ضد المتطفلات المرافقة مع أخماج الأذن الوسطى
(B) تحدث المعاكسة السجورية فيما لو استعملت مع مضطربات ديهيدروفولات ريدكتاز
(C) تستعمل غالباً في أخماج الميبيل البولي لمرحلة الأولى.
(D) أكثر السلفاميدات انحلالاً بالماء، في مجموعته
(E) له القدرة على إحداث تفاعلات فرطية تحمسين.
13. إن إعطاء الـ Folic acid قد يقي من فقر الدم عند الأشخاص المصابين بعوز الفولات الذين يستعملون هذا الدواء، هو أساس ضعيف، ويصل مستويات نمجية مشابهة لستوياته البلاسمية.
Ciprofloxacin (A)
Norfloxacin (B)
Sulfacetamide (C)
Trimethoprim (D)
Trova-floxacin (E)
14. يوصى بأن يحتفظ بالـ Trova-floxacin لمعالجة الأخماج المهدة للحياة بسبب:
(A) المقاومة الجرثومية تجاه الدواء شائعة جداً
(B) يحدث قصور كبدى تام
(C) أنه غال جداً
(D) يتراقد استخدام مع الـ Tonsade de pointes
(E) سميته الكلوية مرتبطة بالحرارة
15. إن نسبة الحدوث العامة للحساسية الضخائية لهذا الدواء حوالي 78. وقد بينت التقارير حدوث تفاعلات نتيجة تعرض غير المباشر لأشعة الشمس عبر زجاج النافذة.
Sparfloxacin (B)
Norfloxacin (A)
Sulfadiazine (C)
Trimethoprim (D)
TMP-SMX (E)

توجيهات (العبارة 18-16): هذه القصة التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة، دون اشتصاص إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر هذه القسم.

امرأة عمرها 26 عاماً، تشكو من حرارة باليول، وما عدا ذلك فهي سليمة. لديها حمى حرارة خفيفة خلال 24 ساعة الماضية، مع ألم في الظهر، بالقصص المتزايدة، حرارتها كانت مرتفعة ولكن ضغط الدم والنهض كانا ضمن النطاق الطبيعي. فحص البدن كان طبيعياً، ولكن كان لديها ألم مضطرب في الخصرة البطني. لم يظهر الفحص الحوضي وجود مضطرب في نقي الرحم، تشير الميزات المخبرية إلى وجود ارتفاع في الكريات البيضاء في الدور وتلين

غرام لكلور غير المتأثر أظهر وجود عصيات شبيهة الغرام. أُرِشَتْ عينة دموية إلى الخبر اللزج. وُضِعَ التشخيص الافتراضي على أنه التهاب حويضة ركيكية ناجم عن الإشرشيبيا الكولونية أو جرثيم مشابهة لسليبيات الغرام.

16. إذا كانت الأعراض شديدة والمريضة كانت تتحمل العلاجات الفموية، يمكن أن تعالج كمريض خارجي، ما هي المضادات التي سوف تكون أكثر ملاءمة في هذه الحالة.
17. ما هي المضادات التي تلامم الماتية حقناً حالياً إذا كانت مريضة لدرجة تتطلب قبولها في المشفى ولا تتحمل الماتحة الفموية.
18. ما هي المضادات التي يتوجب على هذه المريضة أن تتفادها إذا كانت حامل؟

الأجوبة:

1. تأكد من أنك تعلم الأنزيمات النوعية في سبيل تركيب حمض الفوليك حيث أنها تشترك في التسليمات والشرى ميثوبريم، تثبيك التسليمات تركيب *dihydropteroate synthase*، وتثبيك الري ميثوبريم الديهيدروفتالات ريدكتاز، الجواب (A).
2. إن الفلوروكينولونات فعالة جداً في الإنسالات الناجمة عن العوامل الجرثومية والتي تشمل الإشرشيبيا الكولونية، الشفلا، السالونيلا، الأدوية الأخرى الفعالة ليست ملاءمة. إن العديد من الكولونيات أصبحت الآن مقاومة على الأميسلين، يستعمل *Sulfacetamid* تطبيق موضعي في التهاب المتحممة الجرثومي، إن الشرى ميثوبريم متوفر للاستعمال لوجده كدواء مفرد، فقد تظهر المقاومة خلال الماتحة ولكن عندما يستخدم في أخماج السبيل البولي فإنه يحقق تراكيز عالية فيه، لا يمتلك الفانكوميسين فعالية ضد العصيات سفوية الغرام، الجواب (B).
4. تمتلك التسليمات تأثيرات علاجية قلبية في أخماج الركتيسيات، قد يستعمل الكلورامفينيكول في حمى العجول البقيعية المنخورة عند المرضى الذين أشتت تحسسهم من التتراسيكلينات أو لديهم مضاد استقلاب تجاهها، الجواب (C).
5. إن *Cefixime* دواء فعال ضد السيلان البني كجرعة فموية واحدة، ولكنه لا يمتلك فعالية ضد المضخات المسببة لالتهاب الإحليل بغير المكورات البنية. إن كل من *ciprofloxacin* و *specinomycin* يمتلكان فعالية ضد المكورات البنية، ولكن كلا الدواءين لا يستعملان استئصال شامة خمج الكلاميديا البولية التاشلية، بينما فلوروكينولونات الأخرى مثل *ofloxacin* تكون فعلة ضد السيلان البني والتهاب الإحليل بالكلاميديا، بشكل عملي هذا المرضى من الفصل معالجته بإعطاء جرعة واحدة من *cocifoxime* و *azithromycin* (ليس مدفون). إن التسليماتوكسازول سوف لن تكون مفيدة وقد تسبب حالة الحلال دم حاد عند هذا المريض. الجواب (C).
6. يجب عدم استعمال الفلوروكينولونات في معالجة أخماج الحارثي البولية غير المختلطة للمرة الأولى، لدى هذا الطفل، فإن الخمج ناجم غالباً عن الإشرشيبيا الكولونية التي تكون متحمسة على العديد من الأدوية والتي تشمل مضادات الببتاكتام. بالإضافة لأن هناك إمكانية تأثير الفلوروكينولونات على المضارب فإنه لا يوصى باستعمال الفلوروكينولونات عند المرضى تحت عمر 18 عاماً، الجواب (D).
7. تمتلك المضادات الفموية أحياناً فعالية مفيدة في أمراض الأمعاء الالتهابية، ولكن في حال غياب وجود ما يشير إلى جرثوم محدد وسبب لالتهاب كولون عند هذا المريض، يستعمل إعطاء دواء يتنفس الالتهاب، *Sulfasalazine* يمتلك تأثير هام كمضاد للالتهاب، ويتنفس عن استعماله الفموي تحسن لدى 50-70٪ من المرضى، يستعمل هذا الدواء أيضاً من أجل تأثيره المضاد للالتهاب في التهاب المفاصل الروماتويدي، الجواب (D).
8. يتم تنشيط التسليماتسلازين في الشفلا المشوية إلى *5-aminosalicylate* و *Sulfapyridine* (إن *mesalamine*)، إن تعذر التسليماتسلازين بتراكيز عالية هو الذي يعرضها التأثير المضاد للالتهاب، والتأثير الرئيسي المنفذ من استعمال التسليماتسلازين هو في التهاب الكولون الجرثومي (ومن المفترض أيضاً التهاب المفاصل الروماتويدي). إن *Mesalamine* هو مثبط للسبيلكسينجيز والبيواكسينجيز، فينقص بالتالي من تشكل عناصر الأكسدة الثاني الالتهابية الجواب (B).
9. إن مشاركة الشرى ميثوبريم والتسليماتوكسازول غالباً ما تكون فعالة في أخماج التشنسية الناجمة عن المكورات الزلوية والمشمعية الزلوية، ولكنها لا تستعمل استئصال المتعضيات في حال التهاب البلعوم بالمكورات المفيدة.
10. إن التاشير غير المرغوب الأكثر شيوعاً للتسليمات هو الاندفاع الحثدي الناجم عن شرطه الحامضية، تحدث التاشيرات العصبية المرتبطة والبيئة الدوائية نسبة أقل تواتراً، يتم عادة تفادي التسليمات في الش

- الثالث من العمل. أو عند الولادة. المؤهب للبرقان النووي نادر الحدوث، تترافق متلازمة فانكوني (التي تتميز بآلام أسفل الظهر وبيلة حمضية أمينية، غشش شديد (سفاف) وتندب بيلات) مع استعمال التتراسيكلينات المثبطة الفعالية. الجواب (E).
11. إن الـ Sulfadiazine هو الدواء المفضل في داء التوكارديا، بالمشاركة مع pyrimethamine (هو مثبث فعال لتدوير هيدروفولات ويكتساز في الأولي). فإن السلفا ديازين فعال في التوكسوبلاسما وفي الوقاية من ذات الرئة بالمكتسب الرئوي عند مرضى الإيدز، على الرغم من استعمال TMP-SMX بشكل شائع لهذا الهدف الأخير. الجواب (D).
12. إن Sulfisoxazole شديد التحلل في البول ويستعمل بشكل شائع في معالجة أخماج المجاري البولية الحادة غير المختلطة. الدواء فعال أيضاً ضد العوامل الشائعة المسببة لالتهاب الأذن الوسطى مثل/الاستدميات /التهلية والمكورات الرئوية. , يعطى sulfisoxazole لمعالجة التهاب الأذن الوسطى عادة بنسبة مشاركة ثابتة مع الأريثروميسين. الجواب (B).
13. إن التريميتوبريم هو الأساس الضعيف الوحيد المدون (الفلورو كينولونات والسلفاميدات هي مركبات حمضية). وهو ذو حلوية عالية بالنسبة وفي pH الدم حيث يسمح بوصول الدواء إلى مفرازة اليوستات والمهل يصل إلى مستويات مشابهة للمستويات البلازمية. قد يحدث نقص الكريات البيض والصفائح في حال عوز الفولات عندما يستعمل هذا الدواء لوحده أو مشاركة مع السلفاميتوكسازول. لا تتألم الفلورو كينولونات أعراض عوز حمض الفوليك. الجواب (D).
14. لقد تترافق استعمال Trovafloxacin عند عدد قليل من المرضى بأذية كبدية شديدة أدت للموت أو الحاجة لزرع الكبد. إن خطورة الانسداد الكبدي تزداد خلال أكثر من أسبوعين من العلاج. الجواب (B).
15. كلاً من الأدوية المدونة يمتلك فعالية في إحداث سمية ضيائية. ولكن Sparfloxacin هو المميز في تواتر إحداثه مثل هذه التفاعلات. قد لا تحمي الواقيات الشمسية. يبقى المرضى معرضين للخطورة حتى 5 أيام من آخر جرعة. الجواب (B).
16. في حال التهاب الحويضة والكلية الحادة غير المختلطة: إن إعطاء الفلورو كينولونات الفعوية لمدة سبعة أيام (مثل السيفيفلوكساسين) هو الخيار الأساسي. الدوية احتياطية: تستعمل لمدة 14 يوماً في المعالجة تشمل amoxicillin مع clavulanate, السيفالوسبورين فموية (مثل السيفاليكسين). أو TMP-SMX.
17. تشمل المضادات الرئيسية المستعملة عند مرضى المشايخ لمعالجة التهاب الحويضة والكلية الحادة الفلورو كينولونات وريدنيأ، الأميسيلين مع الجنتاميسين والجيل الثالث من الميفالوسميونات. المعالجة عادة لمدة 14 يوماً.
18. لم يوافق على استعمال الفلورو كينولونات خلال الحمل. الجنتاميسين يجب أن يستعمل فقط، بناءً على المحاكمة القائمة على تقب الفوائد على المخاطر. يجب استعمال TMP-SMX بحذر في الثلث الثالث من الحمل. إن المضادات من البينالكتام آمنة خلال الحمل.

جواب المذاكرة الحفظية: تطاول مسافة QT

(انظر الفصل 14)

إن غالبية الأدوية التي تميل مسافة QT هي مضادات اضطراب النظم القلبي. وتشمل المجموعة 1A والمجموعة III التي تضم الأيمدارون والبريتونيوم وديزيرياميد وبروكاتين أميد، كيندين. والسوتالول. قد تتذكر ذلك على الرغم من أن المجموعة 1A مصنفة على أنها خامضات أمينية الـ 1% فإنها أيضاً تحصر أمينية K⁺ وتميل فترة كمون العمل البطيني.

47 الأدوية المضادة للمتطفرات

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف المشاكل الخاصة المتراكمة مع استعمال المعالجة الكيميائية للأخماج المتطفرات.
- وصف الحرائك الدوائية للتأثيرات الفارماكوديناميكية لأدوية الخط الأول المستعملة في السمل (ايزونيازيد، إيثامبوزول، بيرازيناميد، ريفامبين، ونياسين، وأستريكتاميسين).
- تحديد أدوية الخط الثاني المستعملة في السمل وتدوين سمات استعمالها المحدود.
- تحديد الأدوية المستعملة في الجذام وأعراض المتطفرات غير النموذجية ووصف تأثيراتها السمية الرئيسة.

المفاهيم

تشتمل المعالجة الكيميائية للأخماج الناجمة عن المتطفرات السلية والجذامية والعفوية بعدد من العوامل تشمل: (1) معلومات محدودة حول آليات تأثير الأدوية المضادة للمتطفرات، (2) تطور المقاومة، (3) التوضع داخل الخلية للمتطفرات، و (4) الطبيعة المزمنة للعرض بالمتطفرات، التي تتطلب معالجة مطولة ودوائية وبنائية تترافق مع الاستعمالات الدوائية. تشمل المعالجة الكيميائية للمتطفرات دائماً استعمال المشاركة الدوائية لتأخير ظهور المقاومة وتعزيز فعاليتها معضادات المتطفرات. الأدوية الرئيسية المستعملة في السمل هي (INH) Isoniazid، streptomycin، pyrazine، ethambutol، rifampin، تثثر هذه العوامل على المتطفرات السلية مبيدة للجراثيم أو مرتبطة لها اعتماداً على تركيز الدواء وتحسس السلالات. إن طبيعة المتطفرات العفوية داخل الخلية عند المرضى مبطئة المناعة يتطلب أيضاً مشاركة دوائية لعدة أدوية. الدواء الرئيس المستعمل في الجذام هو dapsone، عموماً يعطى مع rifampin أو Clofazimine (أو كلاهما). يظهر الجدول 47-1 المجموعات الدوائية المستعملة في هذه الحالات.

أدوية السمل

8. Isoniazid

1. الأليات: يشابه الإيزونيازيد (INH) بنويماً مع الميريديكسون. تشمل آلية تثبط الأنزيمات المطلوبة لتكوين حموض الـ mycolic وتركيب جدار خلية المتطفرات، يمكن أن تظهر المقاومة بسرعة إذا استعمل هذا الدواء لوحده، تترافق المشاهدة ذات المستوى العالي مع حذف مورثة *cat* التي ترمز من أجل التعضير للسولون عن التثبيط الحيوي للإيزونيازيد. تحدث المقاومة بمستوى منخفض عن طريق حذف *cat* المورثة التي ترمز البروتين الهدف الجاهل 60S .

الأدوية المضادة للمتطفرات



المشاكل: 47-1: المجموعات الدوائية المناقشة في هذه الفصل.

2. المعرّاتك الفارماكولوجية: يتسم INI بشكل جيد عن طريق التّم ويدخل إلى الخلايا ويؤثر على المنطرات داخل الخلية، يتم الاستقلاب الكبدي للأيزونازيد بالأسطة وتحت تأثير السيطرة الورثية. فالمرضى ربما يمتلكون أسطة سريعة أو بطيئة للدواء وبالتالي فالمرضى ربما يملكون الدواء بسرعة أو ببطء. إن تسمية المرضى ذوي الأسطة السريعة هي أعلى بين الشعب من أصل آسيوي (بما فيهم المواطن الأمريكي) مما هي عند الأوروبيين ونسب من أصل أفريقي. إن الأشخاص ذوي الأسطة السريعة يحتاجون جرعة أعلى من الأشخاص ذوي الأسطة البطيئة لتحقيق نتائج علاجية متكافئة.
3. الاستعمال السريري: إن الأيزونازيد هو الدواء الوحيد النّام في معالجة السل وهو أحد مكونات النظام العلاجي المشترك بسنّ الأيزونازيد كبداية ويجب في التدبير الوقائي لهؤلاء الذين تحول لديهم الاختيار الجلفي ولتولّد ذوي التّاس المصممي مع المرضى المتعافون بمرض فعال.
4. السمية والتفاعلات: إن التأثيرات السمية العصبية شائعة وتتمثل التهاب أعصاب محيطي، عدم راحة، نقصان عضلية وأرق، يمكن أن ينفذ من هذه التأثيرات (دون منع التأثير المضاد للجراثيم) بإعطاء البيريدينوكسين. إن الأيزونازيد ذو سمية كبدية وقد يسبب شذو في اختبارات وظائف الكبد والتهاب كبدي وقرق، ولحسن الحظ فإن السمية الكبدية نادرة عند الأطفال. قد يبطئ الأيزونازيد الاستقلاب الكبدي للأدوية مثل الفينيتوين. وقد يحدث انحلال دموي عند مرضى عوز مميّزة G6PD. وقد أثبتت التقارير حدوث متلازمة شبيهة بالذئبة.

مهارّة حقيقيّة: اختلافات النمط الجيني (الورثي) في الاستقلاب الدوائي
(انظر الفصل 14)

يحدث اختلاف النمط الجيني لدى استقلاب الأيزونازيد، ما هي الأدوية الأخرى المعرضة لمثل هذا الاختلاف؟ وما هي الأنزيمات المسؤولة عن استقلابها وما هي النتائج السريرية لتعددية الشكلية للمورثات على استقلاب الأدوية؟ إجابات المهارّة الحقيقية تظهر في نهاية هذا الفصل.

B. Rifampin

1. **الآليات:** الريفامبين هو مشتق من الريزاهاميسين. مبيد للجراثيم فعال ضد المنطرات السلية. يبطئ الدواء DNA الممتدة على RNA polymerase (المرمزة بالجين rpoB) في المنطرة السلية وفي العديد من النضويات البكتيرية. تظهر المقاومة بسرعة عن طريق تحولات في حساسية الجاني ميراث تجاه الدواء إذا استعمل الدواء لوحده.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يمتص الدواء جيداً عن طريق الفم، ويخزّن في غالبية أنسجة الجسم بما فيها الجملة العصبية المركزية. يذوب الدواء، بدوره الموية الكبدية ويستقلب جزئياً في الكبد، يطرَح كلاً من القسم الحر والمستقلب (الذي يكون بلون ورديّ) بشكل رئيس في الكراز.
3. **الاستعمالات السريرية:** في الداء، يعطى الريفامبين دائماً مشاركة مع الأدوية الأخرى. في الجذام، يعطى الريفامبين شبراً يؤخذ من ظهور المقاومة تجاه rifampin. يمكن استعمال الريفامبين كدواء وحيد في الوقاية من السل في المرضى غير المتصلين أو ذوي التّاس المصممي مع المرض عندهما يكون هناك سلالات من المنضويات مقاومة على الأيزونازيد. من الاستعمالات الأخرى للريفامبين حالات العلة من الكوراث المصاحبة والكوراث المنقولة.
4. **السمية والتفاعلات الدوائية:** يسبب الريفامبين عموماً بروتينية وقد يضعف الاستجابات الضدية. يسبب اندفاعات جلدية أحياناً، نقص صفيحات، التهاب كبدية، وسوء وظيفة الكبد. إذا أعطى أقل من مرتين في اليوم، فقد يسبب متلازمة شبيهة بالأنفلونزا وعقر دم. يحدث الريفامبين الأنزيمات المسؤولة عن الاستقلاب الدوائي الكبدي ويحدث إخراج العديد من الأدوية والتي منها مضادات التشنج وموانع الحمل الفموية، السيكلوسبورين، الكينولونازول المضادون والوراثين.

C. Ethambutol

1. **الآليات:** يثبط الإيثامبول الأرابينوزيل ترانسفيراز (الرمز بالجين *embCAB Operon*) الذي يتدخل في تركيب arabinogalactan وهو مركب موجود في جدر الخلية المنقطرة. تحدث المقاومة بسرعة عن طريق المنطرات في مرمّة *embC* إذا استخدم الدواء لوحده.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** الدواء جيد الامتصاص عن طريق الفم ويخزّن في غالبية النسيج بما فيها الجملة العصبية المركزية. جزء كبير من الدواء يطرَح دون تبدل في البول. إنقاس الجرعة ضروري عند مرضى قصور الكلية.
3. **الاستعمال السريري:** الاستعمال الوحيد نفعاً للإثبات عتيل هو السل، ولذا يعطى مشاركة مع الأدوية الأخرى.
4. **السمية:** إن التأثيرات غير المرغوبة الشائعة هي اضطرابات الرؤية العتقة على الجرعة.

والتي تشمل نقص حدة البصر، عى ألوان أحمر، مخض، التهاب عصب بصري، واحتمال آذية شبكية (الاستعمال المديد لجرعات عالية)، غالبية هذه التأثيرات تتراجع عندما يتوقف استعمال الدواء، هناك تأثيرات عصبية سمية أخرى تشمل صداع، تخطيط، التهاب عصب محيطي.

Pyrazinamide

1. الإليات: إن آلية تأثير البيورازيناميد غير معروفة، ولكن تأثيره المشبه للجورثم يتطلب تحوله الاستقلابي بواسطة أنزيم البيورازيناميداز (*المرمز بالجين pnc A*) الموجود في *التغصنات السلية*. المتغصنات المقاومة على هذا الدواء ينقصها هذه الأنزيمات، وتتطور المقاومة بسرعة إذا استعمل الدواء لوجوده، يوجد هناك مقاومة متضاربة قليلة مع الأدوية المضادة للطفيليات الأخرى.
2. الحرائك الدوائية/السمية: يعطى البيورازيناميد جيداً بعد إعطاء من طريق الفم ويصل إلى غالبية أنسجة الجسم بما فيها الجملة العصبية المركزية، يستقلب الدواء جزئياً إلى *Pyrazinoic acid*، وإن كلاً من الدواء الأصلي ومستقبله يفرحان في البول. يزداد نصف العمر الحيوي للبيورازيناميد عند مرضى قصور الكبد أو قصور الكلية.
3. الاستعمال السريري: إن مشاركة البيورازيناميد مع الأدوية الأخرى المضادة للمتغصنات تعتبر عامل هام في نجاح الأنشطة العلاجية القصيرة الأمد.
4. السمية: يتطور عند حوالي 40% من المرضى ألم مفصلي متدد غير تقرصي، يحدث فرط حمض البول في الدم بشكل شائع ولكنه عادة غير عرضي، تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأخرى ألم عضلي، تخثرش عضلي، ارتفاع في حمض حشائي، سوء وظيفة الكبد، بوليوريا، وتفاعلات حساسية ضئيلة.
5. **Streptomycin**: يستعمل هذا الأمينوغليكوزيد الآن بتواتر أكثر من قبل بسبب نمو وانتشار السلالات المقاومة. الدوائية من المتغصنات السلية، يستعمل الستربتومييسين بشكل رئيس في المشاركة الدوائية لفماعة الأمراض السلية. المهددة للحياة والتي تعقم التهاب السحايا، الدنسي المتشنج، والعدوى العفصوي الشديدة. الحرائك الدوائية/السمية والتأثيرات الدوائية/السمية تسترئومييسين مشابهة لبقية الأمينوغليكوزيدات (انظر الفصل 45).
6. **الأدوية البديلة**: أدوية الخط العلاجي الثاني المضادة للمتغصنات تستعمل في الحالات المقاومة لأدوية الخط العلاجي الأول، وهي تعتبر كخط علاجي ثاني كونها أجمت أكثر فعالية من الأدوية الرئيسية وكذلك بسبب تأثيراتها السمية الأكثر خطورة من الأدوية الرئيسية أبعماً.
7. **Amikacin**: يستلزم في معالجة السل المتفوق أن يكون ناجماً عن سلالات مقاومة على الستربتومييسين أو سلالات مقاومة للعديد من الأدوية، ولتفادي ظهور المقاومة تجاه الأميكاسين يجب دائماً استعماله ضمن المشاركات العلاجية.
8. **efoxacin** و **Ciprofloxacin**: غالباً فعالة ضد سلالات *التغصنات السلية* المقاومة على أدوية الخط الأول، يجب استعمال الفلوروكينولونات مشاركة مع دواتين أو أكثر من العوامل الفعالة.
9. **Ethionamide**: يشابه مع الإيزونيايد، ولكن لا توجد مقاومة متضاربة، إن التأثير السليم الرئيسي هو إجهاده لتخثرش عضلي وتأثيرات عصبية غير مرغوبة بالجرعات المطلوبة لتحقيق مستويات العلاجية.
10. **Para-aminosalicylic acid (PAS)**: نادر ما يستخدم الآن بسبب المقاومة الشائعة. بالإضافة إلى سميتها التي تشمل تخثرش عضلي وتقرح هضمي، فرط حساسية، وتأثيرات على الكلية والكبد ووظيفة الدرق.
11. أدوية أخرى محدودة الاستعمال بسبب سمييتها التي تشمل **thioamides** (سمية آذية، سوء وظيفة كلوية) و **cycloserine** (اعتلال عصبي محيطي، سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية).

أدوية الجذام

- Dapsone : Sulfones** (داي أمينو ديفينيل سلفون) يبقى الدواء الأكثر فعالية ضد المتغصنات الجذامية. قد تشمل آلية تأثير *dapsone* تشكيل تركيب حمض الفوليك، قد تتطور المقاومة، خاصة بإعطاء الجرعات قليلة منه. يمكن أن يعطي هيمو، يهترق الأنسجة بشكل جيد، يخضع للدورة الحيوية الكلدية، ويخرج عن طريق البول، بشكل جزئي على شكل مستلزمات مؤسنة. تشمل تأثيراته غير المرغوبة الشائعة تخثرش عضلي، حمى، التهابات جلدية، والتهنويميدوبوليميا. قد يحدث انحلال دم حادة عند مرضى عوز خفيرة G6PD.
- Acedapone**: ذو شكل موضع من *dapsone* يزود بتركيز بلانسمية مشبعة لمدة الشهر. بالإضافة لاستعماله في الجذام، *dapsone* هو دواء بديل في معالجة ذات الرئة بالكتيكن الكاريسي عند مرضى الإيدز.

B. عوامل أخرى: تشمل الأدوية البديلة في معالجة الجذام Rifampin (انظر أعلام) و Clofazimine. يعطى الـ Clofazimine في الحالات المقاومة على الـ dapsone أو عدم تحمله. يسبب الدواء تخريش حشمي وزوال لون الجلد بشكل ملحوظ.

الأدوية المستعملة في أخماج المتفطرات غير النموذجية:

الأخماج الناجمة من المتفطرات غير النموذجية (مثل *avium, marinum* داخل الخلوية *ulceran*) على الرغم من أنها أحياناً غير عرضية فريماً تعالج بالأدوية المضادة للمتفطرات الموصوفة (مثل الأيتروميسين والريفامبين) أو بالمضادات (مثل الأيتروميسين، الأميكاسين).

مركب المتفطرات الطيرية (MAC) يسبب أخماج منتشرة عند مريض الإيدز. يوصى بالوقت الحالي باستعمال الكلاريثروميسين والأزيتروميسين والأيتروميسين للوقاية عند مريض الإيدز الذين لديهم ترداد CD4 أقل من 50/ميكروليتر. إن معالجة الأخماج بالـ MAC يتطلب مشاركة دوائية، من أحد أنظمة العلاج المغلفة الأزيتروميسين أو الكلاريثروميسين مع الأيتامبول والريفابوتين (شبيه بالريفامبين).

قائمة الأدوية:

الأدوية التالية هي عبارة عامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل. والمعامل الأخرى الهامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | عوامل أخرى عامة |
|-----------------------|----------------|--|
| أدوية السل | | |
| Pyridoxe | Isoniazid | Etiozanamide, pyrazinamide |
| Rifamycin | Rifampin | Rifabutin |
| Diamine | Ethambutol | |
| Aminoglycosides | Streptomycin | Amikacin |
| أدوية أخرى | | Ciprofloxacin, ofloxacin, amoxiclavulic acid, cephemycin, cycloserine, voriconazole, Acolapson |
| أدوية الجذام | Dapsone | |
| Sulfones | | Clofazimine |
| Phenazines | Aminithione | |
| أدوية مركبة/المتفطرات | | مشاركة الأيتروميسين أو الكلاريثروميسين مع الأيتامبول مع أو بدون Rifabutin |

الأسئلة

التوجهات:

كلأ من الأسئلة المرقمة أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متعمات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو متعمات العبارات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

- السبب الرئيس لاستعمال مشاركة الدوائية في معالجة السل هو:
 - تضامن معاودة المريض خلال النظام العلاجي.
 - إنقاص نسبة حدوث التأثيرات غير المرغوبة.
 - تعزيز الفعالية ضد المتفطرات الغير ذائبة استقلابياً.
 - تأخير أو منع ظهور المقاومة.
 - تغطي وقاية ضد الأخماج الجرثومية الأخرى.

العبارة 2-5: امرأة عمرها 21 عاماً من تايلاند، تمكث مع عائلتها في كاليفورنيا منذ ثلاثة أشهر وهي تنتمي بأطفال أختها ما قبل المدرسة خلال النهار. وحيث أنها كان لديها صعوبة باللغة الإنكليزية فقد رافقتها أختها إلى غرفة الإسعاف في المستشفى المحلي. أخبرت الأطباء بأن المرضة تشعر بأنها تعبت خلال الشهر الماضي، مع نقص شهية ونقص وزن. بعد مضي أسبوعين أصبح لديها أعراض الأنتلوزا مع حمى وتورق ليلي. أصبحت المرضة تشعر بشكل أفضل مؤخرًا ما عدا السعال المتقطع لشخص مخضر وأحياناً يتشارك مع بقع دموية. فيما عدا الخراخر الموجودة في الفص العلوي الأيسر، لم يبد الفحص الفيزيائي أشياء ملحوظة وهي لا تبدو مريضة بشدة. تظهر الفحوص

- المخبرية WBC = 12,000 /ميكروليتر، هيماتوكريت = 33٪، أظهرت صورة الصدر البسيطة إرشاحاً يتناقص العلوي الأيسر مع أحماض وجودة تجميد، لملاحظة لتكوين غرام للتشبع أظهرت قلوباً متفتحة، أظهر التلون الحمضي السريع وجود العديد من عصيات *Pinkish hue*، وضع التشخيص النهائي على أنه سل رئوي، أرسل التشبع إلى المخبر للزرع.
2. في هذه الحالة، فإن العمل الأكثر ملاءمة هو:
- (A) إرسال المريض للفحص وانتشار نتائج الزرع
 - (B) وصف الإيزونيازيد وقتياً وإرسال المريض للفحص مع انتشار نتائج الزرع
 - (C) البدء بالمعالجة كمرضية عيادة خارجية بإعطاء الإيزونيازيد، ريفامبين
 - (D) قبول المريض بالشفط والبدء بالمعالجة بأربعة أدوية من مضادات الطفطورات
 - (E) قبول المريض بالشفط والبدء بالمعالجة بالإيزونيازيد، الريفامبين، الإيثامبول والإيثامبول
3. عندما تبدأ المعالجة، أي من الأنظمة العلاجية التالية يجب البدء بها عند هذه الموضحة؟
- (A) Amikacin, isoniazid, pyrazinamide, streptomycin
 - (B) Ciprofloxacin, cycloserine, isoniazid, PAS
 - (C) Ethambutol, isoniazid, rifabutin, streptomycin
 - (D) Ethambutol, pyrazinamide, rifampin, streptomycin
 - (E) isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol
4. أي من العبارات التالية فيما يتعلق باحتمال استعمال الإيزونيازيد عند هذه الموضحة خاطئة؟
- (A) قد تعاني من توجع، خفقان، تفرق، وازلة تشسية بعد تناول الأنظمة الحاوية على الثيرامين
 - (B) الأشخاص من جنوب شرق آسيا يحتاجون إلى جرعات معينة أقل من الإيزونيازيد من باقي الأشخاص
 - (C) يجب تناول البيروكسين يومياً
 - (D) قد تحدث أعراض التهاب أعصاب محيطي خلال المعالجة
 - (E) خطورة تطور التهاب كبد لدى المريض تاجم عن الإيزونيازيد أقل من 0.5٪
5. بتفريقها من الشفط تم تصفية الموضحة أن لا تعتمد فقط على حيوب منع الحمل الفعوية لتفادي الحمل لأنها قد تكون قليلة الفعالية خلال معالجتها بالأدوية المضادة للطفطورات، العامل الأكثر احتمالاً أن يتداخل مع تأثير موانع الحمل الفعوية هو:
- (A) Ethambutol
 - (B) Isoniazid
 - (C) Pyrazinamide
 - (D) Rifampin
 - (E) Streptomycin
6. آلية المقاومة العالية للطفطورات السلبية تجاه الإيزونيازيد تكون:
- (A) تشكّل N-أسيتيل السلفوراز معطل للدواء
 - (B) انخفاض التشطيل الجيني katG
 - (C) انخفاض تراكم الإيزونيازيد داخل الخلية
 - (D) طفرة في الجين inhA
 - (E) تبدل في سبيل تركيب حمض mycolic
7. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في البرنامج خاطئة؟
- (A) آلية تأثير الـ dapsone قد تكون ناجمة عن تثبيط تركيب حمض الفوليك
 - (B) إعطاء حقن مفردة ضمن العنصل من الـ dapsone يحافظ على المستويات التشبيطية الدائمة ضمن الأنسجة حتى 3 أشهر
 - (C) الجرعات الشهرية من الريفامبين يؤخر ظهور المقاومة تجاه الـ dapsone
 - (D) يجب عدم إعطاء Clofazimine للمرضى الذين لا يتحملون الـ dapsone أو الذين فشل تحمّلهم خلال المعالجة بالـ dapsone
 - (E) قد يسبب Clofazimine تشنجات في لون الجلد
8. مريض مصاب بالإيدز، وتعداد CD4 خلال 55 /ميكروليتر، لديه حمى متواصلة وتقيض وزن مشترك مع مرض رئوي غازي تاجم عن الطفطورات الفعوية المركبة، المعالجة المثالية لهذا المرض هي أن:
- (A) يعالج بالـ rifabutin، حيث بقي من تطوير جرعة الدمع بالـ MAC
 - (B) اختيار نظام المضادات بناءً على حساسية الطفطورات المتوقعة
 - (C) البدء بالعلاج بالإيزونيازيد والريفامبين
 - (D) معانعة المرض بالكلازيتريميس، إيثامبول والريفامبين
 - (E) المعالجة بالثري ميتوبريم مع المشاكنازول
9. مريض مصاب بالنسل الرئوي ونتيجة تحسس الطفطورات السلبية على الإيزونيازيد، لشع تخارج بالإيزونيازيد، ريفامبين، وديزاتياميد لمدة مجموعها شهرين، إذا تم إيقاف الريفامبين في هذا الوقت، يجب متابعة العلاج

- بالإيزونيازيد والريفامبين لفترة من الزمن أقلما:
- (A) شهرين
(B) 4 أشهر
(C) 6 أشهر
(D) 12 شهر
(E) 18 شهر
10. صبي عمره 10 سنوات لديه سعال رئوي غير مختلط، بعد قبوله العدشي في المشفى، يعالج الآن في المنزل بالإيزونيازيد والإيثامبتول. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة خاطئة؟
- (A) يجب على المشرفة الصحية بأن لا تقلق حول الدموع الملونة بالبريقاني عند بكاؤه
(B) يجب إجراء فحص دورية لوظيفة الكبد
(C) يجب وصف البيريديكسين
(D) والدته (التي تمشي به) يجب تناولها للإيزونيازيد وقائياً، ولكن ذلك غير منصح به لأشقاء الصغار.
(E) قد يتطور لدى الطفل أعراض مشابهة للأنتلورنيا
11. استعمل هذا الدواء وقائياً عند تماس الأطفال بالتمنع التاجم عن المستعمية النزلية نوع B. وهو أيضاً وقائي في حالات حملة المكورات السحائية والمكورات المنقوية، يزيل هذا الدواء غالبية المكورات السحائية من الحملة، ولكن سلالات شديدة المقاومة تستثني خلال هذه المعالجة.
- (A) Ciprofloxacin
(B) Clofazimine
(C) Dapsone
(D) Rifampin
(E) Streptomycin
12. أي من العبارات التالية حول الإيثامبتول خاطئة؟
- (A) تؤثر ضد المتطفرات من خلال تثبيط أرابينوزيل ترانسفيراز
(B) ينقص من حدة البصر بشكل معتمدة على الجرعة
(C) يمكن الوقاية من السمية العينية بإعطاء الشيامين
(D) الدواء هو مضاد استقلابي نسبي عند الأطفال اليافعين
(E) تنجم المقاومة عن طفرات في الجين emb
13. إن الإعطاء الأسبوعي لهذا المساد له تأثير وقائي فعال ضد تجمد الدم التاجم عن المتطفرات الطيرية المركبة عند مرضى الإيدز.
- (A) Azithromycin
(B) Clindamycin
(C) Isomiazid
(D) Kanamycin
(E) Rifabutin
14. أي من العبارات التالية حول اليفرازاميد هي خاطئة؟
- (A) تشتمل بوانسطة أنزيمات مرمزة بالجين pmcA
(B) يجب إيقاف المعالجة بها فوراً في حال حدوث فرط حمض البول في الدم
(C) هناك مقاومة متصالية قلبية مع الإيزونيازيد
(D) آلام مفصليّة متعددة التأثير غير المرحوب الشائع
(E) الدواء هو مضاد استقلاب عند مرضى الليفراز
15. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تسبب فقدان توازن وأذية سمعية؟
- (A) Amikacin
(B) Ethambutol
(C) Isoniazid
(D) Rifabutin
(E) Para-aminosalicylic acid

التوجيهات (العبارة 18-16): هذه القصص التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة، ذكراً باختصار إجاباتك (2-5 حمل) ومن ثم علون إجاباتك مع تلك المضاد في آخر قسم الإجابات.

ذكر عمره 32 عاماً يعاني كمعرض في عيادة الإيدز. أتى إلى طبيب الداخلية شاكياً من ضعف وجسم وقشعريرة وتعرق ليلي. خلال الشهرين الماضيين حدثت لديه نقص وزن وسعال منتج نقيع أصفر. ذكر قصة تماسه مع مريض منذ (3) أشهر سابقة مصاب بالسل وهو قلق بذلك حول إصابته بالمرض. تشمل قصته لقاح BCG عندما

كان شائعاً. الميركس فعلاً، استخدام 333 مضخة بوضوح أكبر مما هو عليه في عصر "بجس" على. أظهر الفحص الفيزيائي اعتدالاً عند رؤية خفيف مع شواحن في قاعدة أنوية التيسر من "مضخة" في القلب. أظهرت صورة الصدر ارتشاح الفص السفلي الأيسر الحرة. فحص تشخيصي يوضح أن العدوى هي التهابية السريعة وأرسل إلى المختبر للزرع. وظهر التشخيص: مثل أنه من باكتري.

16. ما هي النظام الدوائي الأكثر ملاءمة إذا كانت الحالة تسمى الإيزونيازيد. تزيد عن 984
17. ما هي العوامل التي تؤثر على المقاومة البكتيرية المضادة للأدوية
18. ما هو النظام الدوائي الأكثر ملاءمة إذا كان هناك مقاومة على الإيزونيازيد والريفامبين؟

الأجوبة

1. من الممكن في بعض الأحيان تحقيق نتائج تسليمة عند التطبيلات بالشاركات الدوائية، ولكن السبب الرئيسي لهذه المشاركة هو أحياناً ظهور المقاومة. الجواب (B).
2. على الرغم من حقيقة أن المرحضة لا تنمو جيداً المرض "التي" يجب أن تعالج بأدوية قوية تمتلك فعالية عند المضطربات السلبية، وذلك لأن هذه المضطربات التي جمعت المرحضة من جنوب شرق آسيا عادة مقاومة بشكل شائع للإيزونيازيد، والتلفيد. يجب أن تكون ثلاثة أدوية أخرى واحدة للصل إضافة للإيزونيازيد. يجب قبول المرحضة في المرضى، أدوية أصناف والتي فيها المضطربات، مضطربة في مقاومة المرض تجاه النظام الدوائي وحقيقة وجود الأطفال الباقين في المنزل حيث تعيش المرحضة. الجواب (D).
3. إن زرع التشخيص سوف لن يكون مفيداً فعلاً أساساً، ولا تتوفر أي معلومات حول تحسين المضطربات تجاه الأدوية في هذه المرحلة. من أجل التفتيش "التي"، فإن النظام المثالي يجب أن يشمل الإيزونيازيد، ريفامبين، بيرازيناميد، وإيثانترول. في الحالات المقاومة على الإيزونيازيد في عدة حصص على كلاً من الريفامبين والبيرازيناميد، والإيثانترول، وريفتا، فانسول، وموسم، عادة للتحاليل الشديدة من الصل أو من أجل الأخماج المعوية معقولة تجاه أدوية العلاج. العلاج الأمثل، وبشكل مشابه، فإن الأميكاسين والسيبروفلوكساسون هي من الأدوية التي يمكن استخدامها. لتغطية الحالات المقاومة للتدبير من الأدوية، الميكسولميرون، PAS، والريفامبين، هي "أدوية" الخط الأول في النظام. العلاج يجب أن يمتد استعمالها في الحالات التي لا تستجيب للعلاجات الأولية الأساسية. الجواب (E).
4. يلزم تقليل "المضطربات" المعوية المتسببة عن الإيزونيازيد عن غير البيريدوكسين، وهو أكثر شوعاً عند البيريدوكسين، وسين التقوية، أو مرضى الإيز. ويمكن الوقاية منه بإعطاء جرعة يومية من البيريدوكسين 50-250 ملغ. ويجب الإيزونيازيد المونو أميدوكسيماز نوع A وسبب تفاعلات التسمم. إن السمية الكبدية معتدلة على المرض، وتسمى حدوثياً 3-13% عند المرضى بجرعة 30-250 ملغاً وأكثر من 32% عند المرضى بجرعة يفوق 30 ملغاً. إن المرضى من يعانون من فشل لا يتجاوز الإقصاء العرضيات من الإيزونيازيد، الأشخاص ذوي الطبيعة السريعة مثلًا، مثلين، أو مرضى البيريدوكسين، ومعالجون وجرعات عالية من الدواء أكثر من الآخرين. الجواب (B).
5. بعد عن الريفامبين، تشكل الأنزيمات "المؤولة" عن الاستقلاب الدوائي الميكروبية والتي تشمل السيوكروم P450. يزيد هذا الظاهر من أهمية إدراج العديد من الأدوية - مثل مضادات التشنج، الكيتوكونازول، وميثادون، والستيرويدات الموجودة في حبوب منع الحمل - المعوية، يمكن "تأثير" الفعالية الفارماكولوجية لهذه الأدوية إذا تناول المرضى الريفامبين. الجواب (D).
6. يلزم عن المضطربات في الحنجرة، كقوة أفضل إنتاج المضطربات للكائنات، وهو أنزيم يعمل حيوياً الإيزونيازيد، مسيلاً لذلك، فالتأثير على الهدف، ويكمن التحفيز حدوث مقاومة عالية من تجاه الإيزونيازيد، ولكن دون مقاومة متصالية مع إيزونيازيد. يلزم عن المضطربات في الحنجرة، إنزيم "مقاومة ذات مستوى منخفض" مع مقاومة متصالية مع إيزونيازيد، الجواب (B).
7. لا يتشابه Clofazimine، فيمالياً مع dapsone، وهناك مقاومة متصالية قليلة. ويستعمل الدواء في تدهام المقاوم على المتفوق وعند المرض غير الشاذين على عمل dapsone. الجواب (D).
8. إن مشاركة المتغيرات ضرورية لتطبيق المرض "تأثير" عن المضطربات البكتيرية المركبة عند مرض الإيز. ويجب أن تبدأ المعالجة قبل الحصول على نتائج "الزرع". يمكن استخدام "Rifabutin" وقليلاً ضد تجربته، عدم علاج MAC، وتعطى بسلامة مع مرضى المرض، لكن في حالات مقاومة من المضطربات سوف تشع بشدة بدمرة. الجواب (A).
9. المضطربات البكتيرية "التي" هي حساسة عن العلاج، حساسة تجاه الأدوية التقليدية المضادة لمضطربات، إن العلاج الإيزونيازيد، البيرازيناميد، وريفتا، عادة. الجواب (D).
10. تعتمد مدة المعالجة الدوائية المضادة للمضطربات على شدة ووضوح الخفيف، وخصائص تحسين التشخيص لخارج تجاه الدواء، وفعالية الأدوية التي تستخدم في النظام العلاجي المشترك، في النمل الزوي، المعالجة

- بالإيزونيازيد، وريفامبين، وبيرازيناميد يجب متابعتها لمدة 6 أشهر، البيرازيناميد يستمر إعطائه فقد لمدة شهرين، إذا لم يستعمل البيرازيناميد خلال الشهرين الأولين، يجب إعطاء الإيزونيازيد والريفامبين لمدة كلية تعادل 9 أشهر. الجواب (B).
10. إن سوء الوظيفة الكبدية الناتجة عن الإيزونيازيد نادرة الحدوث عند المرضى بعمر أقل من 20 عاماً. ولكن إجراء اختبارات الكبدية ينصح بها عند المرضى الشباب الذين يتناولون الريفامبين، الأفراد المقيمين بالشرق ويتنام صميمي مع المرضى المصابين بالنسل الفعال، خاصة الأطفال. تحدث متلازمة شبيهة بالأنفلونزا نتيجة إعطاء جرعة عالية متعقطة من الريفامبين. الجواب (D).
11. تظهر المقاومة بسرعة عندما يستعمل الريفامبين كدواء وحيد في معالجة الأضخاج الجرثومية وهو ذو فعالية وقائية ويستعمل كبديل عن الإيزونيازيد للوقاية من السل، ولكن عندما يستعمل الريفامبين في معالجة حملة الكوكتل المرحلية، فإن 10٪ من الحملة المأخوذة قد يعطون مضاعفات مقاومة على الريفامبين. الجواب (D).
12. إن السمية العينية الناتجة عن الإيثامبتول ممتدة على الجرعة وهي عادة عكسية عند توقف استعمال الدواء، إن إعطاء الثيامين لا يفي من ذلك، فحص القدرة البصرية بشكل دوري ينصح به خلال المعالجة. بعض الإيثامبتول «عند استعماله عند الأطفال الصغار الذين من الصعوبة تقييم القدرة البصرية لديهم، والقدرة على تغيير اللون الأخضر. الأحمر. الجواب (C).
13. يلاحظه نمت عمر جوي إيطالي (3-4 أيام)، فإن إعطاء الأسبوعي للزيتروميسين ثين أنه يعادل إعطاء يومي للتازيثروميسين عندما يستعمل للوقاية ضد التغيرات الطورية المبركة، عند مرضى الإيدز. الجواب (A).
14. من التغيرات غير المبررة الأكثر شيوعاً للبرازيناميد هو الآلام المفصليّة المتعددة. بسبب الدواء بشكل ثابت فزوت حمض البول في الدم، ولكن ليس هذا السبب في التردد بالمعالجة به على الرغم من الدواء قد يحرص على التهاب مفصلي تدريجي حاد عند الأشخاص المستعدين. الجواب (B).
15. إن السمية الأذنية من الخصائص المميزة للأموغلوكلوكازيدات، والمهدد من السلالات المتغيرات المقاومة على العديد من الأدوية لا تزال تتحسس على الأميكاسين، ولا يوجد هناك مقاومة متصاعدة مع الستروميستين، على الرغم من إمكانية إحداث PAS لاضطراب التوازن ولكنه لا يسبب نقص سمع. الجواب (A).
16. في حال المقاومة المعروفة على الإيزونيازيد (أو المرضي الذين لا يتحملون الدواء)، فيشمل النظام العلاجي الموصى به الحالي مراعاة المعالجة مباشرة (DOT) بالريفامبين مع الإيثامبتول مع البيرازيناميد لمدة 18 شهراً (12 شهر بعد إثبات سلبية فحص القش).
17. السل المقاوم للعديد من الأدوية (MDR-TB) يعرف على أنه مقاوم لاثنتين أو أكثر من الأدوية. تشمل عوامل الخطورة الإقامة في منطقة مقاومة أكثر من 4٪ تجاه الإيزونيازيد، الهجرة الحديثة من آسيا أو أمريكا اللاتينية، وقصة معالجة سلبية بدون الريفامبين.
18. في حال المقاومة لكل من الإيزونيازيد والريفامبين، هالانتصة البنية لا تزال تشمل كلا الدوائين مع الإيثامبتول والبيرازيناميد والستروميستين (أو دواء آخر من الأموغلوكلوكازيد)، والفلافوكلينولونات، يجب أن تشمل المعالجة المستمرة على الأقل ثلاثة أدوية لديها فعاليتها في الرجاء ضد المتغيرات المسببة للإنسان. إن مدة المعالجة المتناسبة لم تثبت.

| المقاومة الخطئية: اختلافات النمط الجيني في الاستقلاب الدوائي (انظر الفصل 4) | | |
|--|---------------------------|--|
| الأدوية | الدواء | المطابق السريري |
| المعددي ديهوموجيناز | Ethambutol | توهج وجعي، أعراض شبيهة وعائية عند الأسبوعين ذوي الفعالية الأيزونية للخطئية |
| لاستينول، التيفوراز | Isoniazid | أزواج الجرعة المطبوعة عند ذوي الأسبوع السريعة، ازدياد، لا اعتلال الخصبي، الحطبي عند ذوي الأسبوع البطيئة. |
| إستيل ترانسفيراز | Hydrazine Procainamide | يزيد خطورة المتلازمة الشبيهة بالنابذ عند ذوي الأسبوع البطيئة، ويزيد من احتمال السمية القلبية بالبروكاين أميد عند ذوي الأسبوع السريعة |
| كوليم، إيسين، الكاليد | Sulfonamides | الدواء قد يؤدي إلى زيادة مدة توقف التنفس |

على الرغم من أنه غير موصوف في النص، فإن التعديل الشكلي الجيني يحدث في دواء الستروميستين (DSB). إن الاختلافات في أنماط الـ CYP2D6 مسؤولة عن الاستجابة الفعالة تجاه الكوردين، وهدوتريشالين، وقد تكون الاختلافات في CYP2C9 مسؤولة عن الحساسية غير العادية تجاه التغيرات الخطئية لـ دوفالين.

المضاد للفطور

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآثار الأدمية الرئيسة المستعملة في الأخماج الفطرية.
- وصف الاستعمالات السريرية والجرعات الفارماكولوجية للأموترسين B، فلوكونازول، فلوكونازول، إيتراكونازول، كيتوكونازول وكزوفولون والشرافينادين.
- تحديد التأثيرات السمية الرئيسة للأدوية المضادة للفطور.
- تحديد مضادات الفطور الرئيسة الموضوعية التطبيق.

المضاد للفطور

من الصعوبة معالجة الأخماج الفطرية، خاصة عند مرضى نقص المناعة أو قلة المدلات، إن المثالبية من الفطور «طامة» للأدوية التقليدية المضادة للأحياء الدقيقة، ويتوفر فقط بعض أدوية لمعالجة الأمراض الفطرية الجهازية. الأمفوتريسين B وال Azoles (فكونازول، إيتراكونازول، كيتوكونازول) تفيد في الأخماج الجهازية وهي ذات سمية منخفضة للفطور بسبب تداخلها مع الأروستروئول أو تثبيط تركيبه. الأروستروئول هو ستيروئول نوعي في شفاء الفطرية 48-49، وفيما الستيروئول المسطر في الحلية الشمية هو الكولستروئول.

أدوية المضاد الفطرية الجهازية (الشكل 48-1)

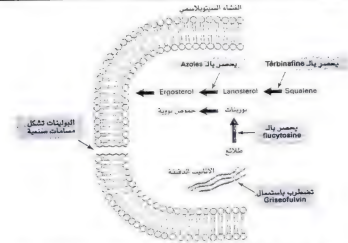
Amphotericin B

1. المضاد الفطري والجرعات الفارماكولوجية: الأمفوتريسين B هو من الصادات البولينية تتشابه مع الميسثالين. اعتدائه قليل من السيل الهضمي، ويوصف عادة من طريق الوريد كمعلق غروي، وفي بعض الحالات كاستحضر مضم. يتوزع الدواء بشكل واسع إلى كل الأنسجة ما عدا الحفلة العصبية المركزية، ويترشح بشكل رئيس ببطء عن طريق الاستقلاب الكبدي، نصف عمره حوالي 2 أسبوع، جزء قليل من الدواء يترشح بالبول، من الضروري تعديل الحرارة عند مرضى سوء الوضيفة الكلوية الشديدة. الأمفوتريسين غير قابل للتحال.
- 2-48. الآثار الجانبية: تجم فعالية الأمفوتريسين B البيدة للفطور من تأثيراته على التنويرية والنقل في أغشية الفطور. البوليتات Polyenes هي جزيئات محبة للماء ومحبة للدهن مما لذلك فهي amphipathic. ترتبط مع ال ergosterol، وهو ستيروئول نوعي في أغشية الحلية الفطرية وتشكل معامات اصطناعية (شكل 48-2)، تحدث المقاومة عن طريق نقص مستوى، أو تعديل بطوي، في الأروستروئول الفطري.
3. الاستعمالات السريرية: إن الأمفوتريسين B هو الدواء الأكثر أهمية المتوفر لمعالجة الفطور الجهازية غالباً ما يستعمل في أنظمة العناية الأولية قبل المعالجة بأحد مركبات الأزل. يمتلك طيف واسع كضاد للفطور ويقتى الدواء المفضل للمثالبية الأخماج الفطرية الجهازية الناجمة عن الرشاشيات، المبيضات، السيف، المستعجمات والتسجمات والبص (blastomycosis). يعطى الأمفوتريسين B عادة تسريباً وريدياً ببطناً.

الأدوية المضادة للفطور



الشكل 48-1: مجموعة الأدوية المضادة للفطور الناشئة في هذا الفصل



الشكل 48-2: مواضع تأثير الأدوية المضادة للفطور. يظهر الفشاء السيولاسمي الخلوي لخلية فطرية نموذجية. ويسبب أن الأوغستريول لا يتدخل بتركيب الأضحية الخلوية عند الشريبات، فإن السمية الاسفلطائية الهامة يمكن تحقيقها بأدوية الأزل.

ولكن يغطي داخل الفشاء الشوكية في حال التهاب السحايا الفطري، على الرغم من خطورته.

4.

- لها علاقة بالتسريب: تشمل التأثيرات غير المرغوبة المرتبطة بالتسريب الوريدي حدوث حمى، عروامات، تشنجات عضلي، إقياء، صدعة تشبه هبوط ضغط الدم. يمكن التخفيف من هذه التأثيرات من خلال إعطاء تسريباً وريدياً بطيئاً، وقيل المعالجة به يعطى مضادات الهيستامين، خافضات الحرارة والمجهردين أو السترويدات القشرية السكرية.
- المحددة بالجرعة: ينقص الأمفوترسين B نسبة الرشح الكبي ويسبب احمضاض أنيوني كلوي مع خسارة المغنيزيوم والبوتاسيوم. قد ينجم فقر الدم عن نقص تشكل الأروميوبلاست الكروي. على الرغم من مشاركة السائل الفيزيولوجي بالتسريب الوريدي قد ينقص من الأذية الكلوية، ولكن التأثيرات السمية الكلوية للدواء محددة بالجرعة. إنقاص الجرعة (يخفف من سمية الدواء) في بعض الأحيان عند استعمال الأمفوترسين B مشاركة مع الفلويسيتوزين، إن المستحضرات ذات الجسيم الشحمي من الأمفوترسين B تمتلك تأثيرات سمية كلوية أقل، من المحتمل أن يكون ذلك ناجم عن نقص ارتباط الدواء مع الخلايا الكلوية.
- السمية العصبية: قد يسبب حقن الدواء داخل الفشاء الشوكية حدوث اختلاجات وأذية عصبية.

B. Flucytosine (5-FC) = فلويسيتوزين

- التصنيف والحرائل: الفارماكولوجية: إن 5-FC هو مضاد لاستقلاب البيريبيدين يشابه مع 5-فلورويوراسيل المضاد للسرطان. وهو فعال في طريق الفم ويتوزع في غالبية أنسجة الجسم، بما فيها البصلة العنسية المركزية. يطرَح الدواء في البول دون تبدل، ويجب إنقاص جرعته عند مرضى قصور الكلية.
- آلية التأثير: يتراكم الفلويسيتوزين في الخلايا الفطرية بتأثيره على *Permease* الغشائي وتحويله لـ *deaminase* إلى 5-FU المشتق لـ *Thymidylate synthase* (شكل 48-2). يمتلك سمية مصلطانية لأن خلايا الثدييات تمتلك مستويات قليلة من *Permease* و *deaminase*. تحدث المقاومة تجاهه بسرعة وتشمل نقص فعالية *Permeases* و *deaminases* الفطرية. إن مشاركة الـ 5FC مع الأمفوترسين B ينقص من ظهور المقاومة وقد يعطى تأثيرات تساندية مضادة للفطور.
- الاستعمال السريري: إن طيف تأثير 5FC ضيق، واستعماله السريري محدود في المعالجة، يشترك مع الأمفوترسين B لمعالجة الأحماس الناتجة عن المستعفيات وأحماض المبيضات الجهازية.

421 الأدوية المضادة للفطريات

4. السمية: إن وجود مستويات بلاسمية عالية لفترة طويلة من الفلوكونازول يسبب تثبيط نقي عظام كوكس، تساقط أشعار وسوء وظيفة كبدية.

C. مضادات الفطريات الأزولية (Azole):

1. التصنيف والهرماتك: الفارماكولوجية، تشمل مركبات الأزول المستخدمة ضد الفطريات الجهازية، *variconazole* و *itraconazole*، *fluconazole*، *ketoconazole* (تتطلب وجود حموضة معدنية طبيعية). إن الفلوكانازول واليتراكونازول أكثرهما امتصاصاً عن طريق الفم من بقية مركبات الأزول، تتوزع هذه الأدوية بـ 90% في الأنسجة، ما عدا الفلوكانازول، المستويات الدوائية تكون قليلة بـ 10% في الجملة العصبية المركزية، يعتبر الاستقلاب الكبدي مسؤولاً عن إخراج الكيتوكونازول واليتراكونازول و *fluconazole*، يفرغ الفلوكانازول عن طريق الكلى، بشكل كبير دون تبدل.

2. آلية التأثير: تتدخل مركبات الأزول مع نفاذية غشاء الخلية الفطرية من خلال تثبيط تركيب الأروستروول، تؤثر هذه الأدوية على مرحلة *lanosterol* → *demethylsterol* التي تنقص بالستيروكروم P450. وبازدياد استعمال مضادات الفطريات الأزولية، خاصة لفترات طويلة للعلاج لدى المرضى المصابين بمرض نقص المناعة، فقد حدثت المقاومة التي من المحتمل أن تكون ناجمة عن تبدلات في حساسية الأزيومات الهدف.

3. الاستعمالات السريرية:

a. *Ketoconazole*: يمتلك طيف ضيق كمضاد فطر ويعتبر دواء احتياطي للأخماج الجهازية الناجمة عن أنواع معينة من الفطريات مثل البرعيمات الفطار الكرواني والفوسجات، استعمال الكيتوكونازول بشكل شائع في داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن وهو فعال عندما يعطى فموياً ضد الفطريات الجلدية.

b. *Fluconazole*: هو الدواء المفضل في داء المبيضات الفموية والفموية الطفولية ومن أجل غلبة الأخماج الناجمة عن الفطار الكرواني، إن جرعة فعوية وحيدة تتناول داء المبيضات المهبلية، وهو الآن الدواء المفضل في الوقاية البدنية والثابتية ضد التهاب السحايا بالمستقيقات، ودواء بديل عن الدواء المفضل (الأمفوتريسين B)، في معالجة المرض الفطار الناجم عن فطار *Candida albicans* (المبيضات الفموية)، ويعد هذا الدواء فعالاً في معالجة داء المبيضات الدموي (*Candidemia*).

c. *itraconazole*: يعتبر هذا المركب الأزولي هو الدواء المفضل الآن لمعالجة الأخماج الانتهازية الناجمة عن الفطريات البرعمية والشعرية المبرقة ومن أجل الفطار البرعمي الصفي الجلدي، ويعتبر الإيتراكونازول الدواء البديل في معالجة الأخماج الناجمة عن الرشاشيات والفطار الكرواني، داء المستقيقات والتوسجات، في داء المبيضات الفموية يعتبر هذا الدواء فعالاً ضد بعض السلالات المقاومة على الفلوكانازول واليتراكونازول فعال أيضاً ضد الفطريات الجلدية.

d. *Voriconazole*: هو مركب جديد من الأزول مع طيف واسع كمضاد للفطريات أكثر من الإيتراكونازول ويعتبر الإيتراكونازول فعالاً ضد الفطريات الجلدية.

4. السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة لتركيبات الأزول: إقياء، إسهال، انتفاخات، أحياناً سمية كبدية (خاصة عند مرضى الكلى بمرضى الصباغين بمرض كبدى سابق)، تثبيط الكيتوكونازول الأزيومات السيستوكروم P450 الكبدية وقد يزيد المستويات البلاسمية للأدوية الأخرى مثل مضادات التخثر، سيكلوسبورين، موانع الحمل الفموية، والفينيتوين. إن تثبيط الاستقلاب الدوائي هذا مسؤول عن السمية القلبية المهددة للحياة عندما يستعمل *Cyprid* بشكل متزامن مع الكيتوكونازول، يتداخل تثبيط الأزيومات السيستوكروم P450 بالكيتوكونازول مع تركيب الشروملويدات الكظرية والقدمية وقد تؤدي لحدوث التقيؤ، اضطراب الدورة الشهرية، والقيء، الدواء الأزولي الجديد يبدو أنه أكثر استقلاباً كمثبط للسيستوكروم P450 الفطري، على الرغم من أنها أقل من الكيتوكونازول في إحداثها اضطرابات غدية، ولكنها نتيجة تأثيراتها المثبطة للأزيومات المسؤولة عن استقلاب الدواء الكبدية أدت لحدوث تداخلات دوائية.

مهارات حفظية: مثبطات السيستوكروم P450 (انظر الفصل 4 و61)

يمتلك الكيتوكونازول سمية مثبطة فيما يتعلق بتداخلاته الدوائية العديدة الناجمة عن تثبيطه للسيستوكروم P450 المسؤول عن استقلاب الدواء.

1. كم يمكنك أن تعدد من الأدوية التي يتم استقلابها بمثل هذه الأزيومات التي تثبط بالكيتوكونازول؟
2. كم هو عدد الأدوية التي يمكنك تذكرها والتي تمتلك القدرة على تثبيط السيستوكروم P450 الكبدية؟

جواب المهارات الحفظية موجود في آخر هذا القسم.

الأدوية الجهازية المستعملة في الأخماج الفطرية السطحية

A. Griseofulvin

1. المخراتك الفارماكولوجية: يعتمد الامتصاص الهضمي للفريز وفولفين على حالة الدواء الفيزيائية. مستحضرات دقيقة الحجم والتي تكون ذات جزيئات أو بلورات دقيقة ناعمة تمتص بفعالية أكبر. وتساعد في ذلك تناولها مع طعام غني بالدهن. يتوزع الدواء في الطبقة المتقرنة من البشرة حيث ترتبط مع الكيراتين. الإخراج الصفراوي هو المسؤول عن إخراجها.
2. آلية التأثير: يتدخل الفريزوفولفين بوظيفة الأنابيب الدقيقة للقطور الجلدية (الشكل 48-2) وربما أيضاً ببطء تركيب ويلمرة الحموض النووية. تنتقل القطور الجلدية الدواء بآلية معتمدة على الطاقة. وقد تحدث المقاومة عن طريق نقص هذا النقل.
3. الاستعمالات السريرية والسمية: يستعمل إعطاء الدواء للأخماج الفطرية الجلدية الشديدة التي تصيب الجلد، الأشعر، والأظافر. تشمل التأثيرات غير المرغوبة صداع، تخطيط ذهني، تفرش هضمي، حساسية للضياء، وتبدلات في وظيفة الكبد، قد يبرز الدواء من استقلاب الكومارين فيؤدي لتناقص التأثير المضاد للتخثر.

B. Terbinafine

1. آلية التأثير: يبطئ الـ Terbinafine الأثرية الفطري Squalene epoxidase، ويسبب تراكم الـ Squalene، إلى مستويات السمية، التي يمكن أن تتداخل مع تركيب الأريغوسترول، إن Terbinafine هو مبيد فطري.
2. الاستعمالات السريرية والسمية: بشكل مشابه للفريزوفولفين، فإنه Terbinafine يتركب في الكيراتين، ولكنه أكثر فعالية من الفريزوفولفين في القطور التي تصيب الأظافر. تشمل تأثيراته غير المرغوبة عدم راحة هضمية، اندفاعات، صداع، واضطراب القذف، لا يبطئ Terbinafine السيكلوكروم P450.

C. Azoles

1. الجرعة المتقطعة (التبضية) Pulse dosing: تمتلك مركبات الأزول الأول الثلاث المستعملة في الأخماج الفطرية الجهازية فعالية ضد القطور الجلدية، إن الجرعة المتقطعة أو التبضية من الإيتراكونازول تكون فعالة في القطور الفطرية بشكل يبادل الجرعة المتواصلة، ذلك لأن الدواء يستمر في الأظافر لعدة أشهر. نموذجياً، فإن المعالجة لمدة أسبوع واحد ثم يوقف الدواء لمدة ثلاثة أسابيع، تشمل ميزات الجرعة المتقطعة نسبة حدوث أقل للتأثيرات الجانبية وتوفر كبير في تكلفة المعالجة، قد يطبق مثل هذا النظام من الجرعة في الفلوكانازول والـ Terbinafine.

الأدوية الموضعية المستعملة في الأخماج الفطرية السطحية

يستعمل عدد من الأدوية المضادة للقطور موضعياً في الأخماج الفطرية السطحية الناجمة عن المبيضات البيض والفطور الجلدية. Nystatin هو مضاد جهوي من البوليبيدات (يشبه الأمفوتريسين B) يعزب الأغشية الفطرية بارتباطه مع الأريغوسترول. يستعمل النيساتين عموماً بشكل موضعي لتثبيط الأخماج الموضعية بالمبيضات وقد استعمل فعوياً لاستئصال الفطور من السبيل الهضمي عند المرضى ذوي آليات الدفاع المنخفضة. تضم الأدوية المضادة للقطور الأخرى الموضعية مركبات الأزول micomazole و clotrimazole والمركبات غير آزولية nadeckeynin acid و tolnaftate.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، والعوامل الأخرى الهامة يجب تمييزها إلى أي مجموعة نوعية تنتمي.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | عوامل أخرى هامة |
|--|----------------|--|
| أدوية القطور الجهازية Polyenes | Amphotericin B | |
| Asides | Ketoconazole | Fluconazole, Itraconazole, voriconazole |
| Pyrimidins | Flucytosine | |
| الأدوية الجهازية من أجل القطور السطحية | Griseofulvin | Terbinafine, ketoconazole, itraconazole, fluconazole |
| الأدوية موضعية التأثير | Nystatin | Miconazole, clotrimazole, tolnaftate |

8. أي من التالي هو الدواء المفضل إذا عانى المريض من آفات رئوية مستمرة أو مستمرة ناجمة عن *Aspergillus fumigatus*؟
 (A) Amphotericin-B
 (B) Fluconazole
 (C) Ketoconazole
 (D) Itraconazole
 (E) Terbinafine
9. أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة داء المبيضات البشري إذا استعملت عن طريق الفم؟
 (A) Amphotericin B
 (B) Clotrimazole
 (C) Fluconazole
 (D) Griseofulvin
 (E) Ketoconazole
10. أي من العبارات التالية حول الفوسيتوزين أكثر صحة؟
 (A) يتعمل بالـ *deaminase* الميثوزين الفطري
 (B) لا يغير الحاجز الدموي الدماغي
 (C) يثبط السيكلوكروم 450
 (D) يقود في داء المبيضات البشري
 (E) يمتلك فعالية مضادة للفطريات ذات طيف واسع
11. تحدث اضطرابات النظم القلبية عند يستعمل هذا الدواء لدى المرضى الذين يتناولون الـ *Cisapride* المحرض على الحركات الهضمية.
 (A) Amphotericin B
 (B) Clotrimazole
 (C) Griseofulvin
 (D) Ketoconazole
 (E) Voriconazole
12. أي من العبارات التالية حول الـ *Terbinafine* خاطئة؟
 (A) فعاليتها محدودة في الفطريات الجلدية
 (B) فعالة في الفطريات التي تصيب الأظفار
 (C) تثبط الـ *Squalene epoxidase*
 (D) تستعمل موضعياً فقط
 (E) قد يزيد الريفامبين من تسميتها
13. أي من الأدوية التالية أكثر ملاءمة للاستعمال الفموي في معالجة داء المبيضات المهلي؟
 (A) Clotrimazole
 (B) Griseofulvin
 (C) Fluconazole
 (D) Flucytosine
 (E) Nystatin
14. فيما يتعلق بالإدخال الحديث للمستحضرات الشحمية للأمفوتريسين B، أي من العبارات التالية صحيحة؟
 (A) أفة الأمفوتريسين B تجاه هذه الشحميات أكثر من أكتفها تجاه الأروغستبرول
 (B) أقل شأناً من الأمفوتريسين التقليدي
 (C) أكثر فعالية في الأخماج الفطرية لأنها تزيد الالتصاق التسميبي للأمفوتريسين B
 (D) قد تزيد من السمية الكلوية للأمفوتريسين B
 (E) تمتلك فعالية مضادة للفطريات ذات طيف أوسع من المستحضرات الاعتيادية للأمفوتريسين B

توجيهات (المباريات 15-17): هذه القصص التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة، دون باختصار إجاباتك (2-3 جمل) ومن ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

لقد تم البدء بالعلاج في آخر قسم الإجابات.
 بعد ستة أيام من فحص وسعال وآلام بطني، وضع له قسطرة مركزية لمدة أسبوع، ولم يكن هناك ترمع أو مضض في مكان القسطرة. المريض كان لديه تقرحات مغاطية مؤلمة، تساقط أشعار ملحوظ وفهم، وتعداد كريات الدم البيضاء كانت 200/ميكروليتر. الصدر والرئتين كانتا غيرتان، البطن لين وغير مضطرب. زرع الدم والبول تم إرسالهما إلى المختبر للزرع.

وأعطى معالجة مضادة للأحياء الدقيقة حشاً خلائياً لمدة (7 أيام). بعد يوم من ذلك، هبطت حرارة المريض ولكن الحمى ما لبثت أن عادت. في اليوم التالي (اليوم 9)، صدرة الصدر كانت سليمة، تعداد الكريات البيض كانت 330/ميكروليتر، وكان كلاً من زرع الدم والبول سلبياً للعوامل المرضية. أضاف الطبيب المقيم صداد جوي آخر إلى النظام العلاجي ليعطي المقاومة الدوائية للمكورات المنقودية. في اليوم (11) لم تتناقص الحمى على الرغم من المعالجة بأدوية مضادة للعدوى متعددة. في هذه المرحلة، توقع وجود داء البويضات وبدء بالمعالجة الملائمة. خلال الأسبوع التالي، تم زوال الحمى وتحسن نقص العدلات بالمعالجة بالأرغوسينون وال Sargramosim.

15. حيث لا يمكن تحديد الدخول المبني للعامل المحرض، يجب أن يعالج المريض تجريبياً لمدة (7 أيام) من أجل المتعضيات الدقيقة المعروفة بأنها تسبب أخماج جهازية عند مريض المنفص مع نقص العدلات، تشمل مثل هذه العوامل المرضية الأنثروبيكتريا، العصبيات الزرق، والمكورات المنقودية، ما هو نظام العدادات الذي سوف يكون ملائماً لتغطي مثل هذه المتعضيات الدقيقة؟
16. ما هي الأدوية التي يجب استعمالها لتغطي الأخماج الانتهازية الناجمة عن مقاومة المكورات المنقودية تجاه الدواء عند مريض نقص العدلات المقيم في المشفى؟
17. ما هي العوامل المضادة للطفيل التي تستعمل في معالجة داء البويضات عند مريض نقص العدلات؟

الأجوبة

1. الأدوية المضادة للطفيل البوليوية هي جزيئات محبة للماء والملمس (amphipathic) تستطيع أن تتفاعل مع الأروغوسينول في غشاء الخلية الفطري لتشكل سمات مسامات اصطناعية. في هذه البنية فإن المجموعات المحبة للماء في جزيئة الدواء تتوضع على الوجه الخارجي للسمام والأقسام المحبة للماء تتوضع على الوجه الداخلي، يخلق التأثير للميد للطفيل للأفوتوسين والتسبب من هذا التداخل، الذي ينجم عنه تسرب المحتويات داخل الخلية. الجواب (D).
2. الوحيد من مركبات الأول التي تمتلك فعالية ضد الرشاشيات هو الإيتراكونازول والفوركونازول. إن الفلوكونازول هو الأفضل متخصصاً من مجموعة الأول بإعطائه عن طريق الفم وهو الجيد بغير بليات إلى السائل الدمغي الشوكي، يمتلك الفلوكونازول تأثيرات مثبطة على السيستروكروم PP50 الكبدية. الجواب (D).
3. يجب إيقاف نظام المعالجة بالصادات بناءً على أرضية حالة المريض كونه لم يتحسن بعد (3 أيام من ذلك العلاج، الزرع كانت سلبية للعوامل، اقترحت الصورة السريرية بأن المريض كان مصاباً بالأخماج بالمبيضات، وزرع الدم أثبت هذا الخمج الفطري. الجواب (B).
4. تشمل التأثيرات غير المرغوبة المرتبطة بتسريب الأمفوتريسين B حدوث قشعريرة، حمى (متلازمة الاستنزاف والحرارة)، تشنج عضلي، شللان، صداع، وهبوط ضغط شرياني، تباطؤ خافضات الحرارة، مضادات الهيستامين والتسترويدات السكرية جميعها مساعده، إن إعطاء الأمفوتريسين B 1 ملغ جرعة اختبار تكون أحياناً مفيدة في تشا شدة حدوث السمية المرتبطة بالتسريب. الجواب (D).
5. السمية الكلوية محددة بالجرعة للأفوتريسين B، يعتبر فرط ألول الدم شائع الحدوث وأحياناً كافٍ لإجراء التحال للمريض. نقص نسبة الرشح الكبي يشكل عكس، ولكن قد يحدث أذية غير عكوسة، تجلس باحتمال أن يولي مع نقص بوتاسيوم الدم ونقص المغنيزيوم الدموي. الجواب (C).
6. في حالة الأخماج الانتهازية بالمبيضات عند مريض ناقصي المناعة، لا توجد أدوية وقائية فعالة، الوقاية ضد الفطريات الأخرى قد تكون فعالة في بعض الحالات، مثل تشييد التهاب السحايا المستخف عند مريض الإيدز باستعمال الفلوكونازول، ولكن استخدام مركبات الأول قد يساهم في تطوير مقاومة فطرية. الجواب (E).
7. إن قصة السفر يمكن أن تكون هامة في تشخيص الداء الفطري. إذا كان لدى هذا المريض خمج فطري في الرئة، فإنه من المحتمل أن يكون ناجمة عن *أرواخ الفطار الكرواني* المستوطنة في المناطق الجافة من غرب الولايات المتحدة الأمريكية، إن الأعراض الرئوية للإصابة بالفطار الكرواني تحدد نفسها ولا يوجد حاجة للمعالجة الدوائية عموماً. إن وجود العقد الحمراء الممضة على السطح الباسطة علامة إنسان جيدة. الإحزارية الفطرية هي استجابة متأخرة من فرط التحسس تجاه المستضادات الفطرية. لا توجد متعضيات في الأفات، وهذا ليس علامة لانتشار المرض. الجواب (A).
8. في الأشكال المتطورة أو المنتشرة من الفطار الكرواني، قد يحتاج للمعالجة الدوائية بمضادات الفطريات الجهازية، يوصى بالمعالجة بالأفوتريسين ولكن الفلوكونازول أصبح الآن هو الدواء المفضل، لاحظ ذلك أن خطورة الانتشار أكثر شدة عند النوع الأسود (10)، نسبة حدوث) وعند النساء الحوامل في الثلث الثالث من الحمل. الجواب (B).
9. لا يمتلك الفريزوفونين فعالية ضد البويضات البنية وهو ليس فعالاً في معالجة الأخماج الجهازية والسطحية

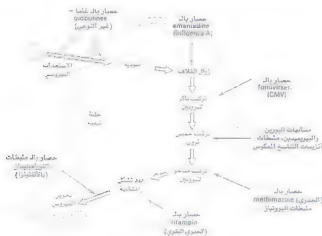
49 الوقاية والمعالجة الكيميائية المضادة للفيروسات

الأهداف

- يجب أن تكون قادراً على:
- تحديد الخطوات الرئيسة للتداعى الفيروسى.
- وصف آليات التأثير والمقاومة للأدوية الرئيسية المضادة للحاد.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية والتأثيرات السمية للأدوية المضادة للحاد.
- وصف آليات التأثير والمقاومة للأدوية الرئيسة المضادة للفيروسات الروتا.
- وصف الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية والتأثيرات السمية للأدوية المضادة للفيروسات الروتا.
- تحديد الخصائص المضادة للفيروسات الهامة لـ amantadine ومشتقات neuraminidase والأنترفيرون والريبافيرين.

المفاهيم

يصال تأثير غالبية الأدوية المضادة للفيروسات المفيدة سرورياً شلخ الفيروسات، إما بمرحلة تركيب الحمض النووى أو بمرحلة متأخرة من تركيب البروتين (الشكل 49-1). إن غالبية الأدوية المضادة للفيروسات الخلوية وفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) هي أدوية مضادة للاستقلاب وتشبه كثيراً مع المركبات الطبيعية، لكي تتداخل مع تركيب الحمض النووى الفيروسي أو تركيب البروتين بمرحلة متأخرة، يجب أن تخضع مضادات الاستقلاب هذه إلى التحول للأشكال الفعالة، والتي هي عادة مشتقات ثلاثية التوسعات، مثل، يعطى دواء مثل Zidovudine



الشكل 49-1: الأمثلة الرئيسية لتأثير الأدوية على التداعى الفيروسي.

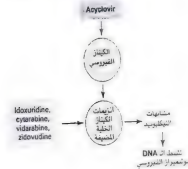
(AZT) لعلمية الصغرة من قبل أنزيمات كيناز خلوية المضيف لتشكل مشابهاً نيكليوتيدية تستطيع أن تثبط DNA بوليميراز (الشكل 2-49). تنجم السمية الاصطناعية بسبب أن أنزيمات DNA بوليميراز الفيروسية هي أكثر حساسية للتثبيط بمضادات الاستقلاب من أنزيمات بوليميراز الثدييات (المضيف). **Acylovir** "الأسيكلوفير" هو ذو سمية اصطناعية أكثر من الأدوية التي تحتاج للفسفرة فقط بواسطة أنزيمات خلوية المضيف. هذه السمية الاصطناعية الزائدة تنجم جزئياً عن الفسفرة الأولية للأسيكلوفير بواسطة تيميدين كيناز الفيروس الذي يكون غالباً في الخلايا غير المنفوعة (شكل 2-49، الأعلى).

من أحد أهم الاتجاهات الحديثة في المعالجة الكيميائية للفيروسات هي المعالجة المشتركة. بشكل مشابه مع المعالجة الكيميائية للسرطان، حيث أن المعالجة بالمشاركات الدوائية تغطي تأثيراً أكبر وتقي أو تؤخر من المقاومة الطارئة. إن محدودية الاتجاه بالمعالجة بدواء واحد لمرض الإيدز (HIV) كان المحرض الرئيس للمشاركة الكيميائية المعالجة المضادة للفيروسات. إن القابلية الدوائية الجديدة لجمع HIV هو بدء المعالجة بثلاثة أدوية. إذا أمكن قبل الأعراض، تشمل مثل هذه المشاركات عادة اثنان من مثبطات أنزيم التناضح المعكوس نيكلوزيد (NRTIs) إضافة إلى مثبط HIV بروتيناز. في بعض الطرق العلاجية، تم استعمال مثبط أنزيم التناضح المعكوس غير نيكلوزيد (NNRTIs) بدلاً من استعمال مثبط البيروتيان. تشمل المعالجة الشديدة الفعالة المضادة للروثا فيروس (HAART) مشاركة علاجية يمكنها أن تعطل أو تعاكس التحميل الفيروسي الذي يحدث عادة في سياق تطور المرض. عند العديد من مرضى الإيدز، فإن HAART يبطئ أو يعاكس التناضح في CD4 الخلايا وتقمس نسبة حدوث الأبحاث الانتهازية.

الأدوية المضادة لفيروسات الحاد

A. (Acycloguanosine) Acyclovir

1. **الآلية:** الأسيكلوفير هو مشابه للفانثوزين فعال ضد فيروس الحلأ البسيط (HSV) والحمق. التلطي (VZV). يتعمل الدواء ليشكل أسيكلوفير ثلاثي الفوسفات والتي هي عبارة عن ركيزة منافسة لـ DNA بوليميراز. سمية إنهاء السلسلة التي تتدخل في DNA الفيروسي. ولكن العديد من السلالات المقاومة من الحلأ البسيط (HSV) (سلالات TK) ينتصها أنزيم تيميدين كيناز المسؤول عن الفسفرة الأولية الزعجة الفيروسي للأسيكلوفير. هذه السلالات تمتلك مقاومة متصالبة لـ **valacyclovir** و **ganciclovir** و **famciclovir**.
2. **الحركية الدوائية:** يمكن أن يطبق الأسيكلوفير موضعياً، عن طريق الفم، وريدياً. يطرر بشكل رئيسي عن طريق الكلية ويجب إنقاص مقداره عند مرضى ضعف الوظيفة الكلوية.
3. **الاستعمالات السريرية والصمعية:** يستعمل الأسيكلوفير عمومياً لمعالجة الآفات الجلدية الجذرية المخاطية والتشاسلية ويستعمل للوقاية عند مرضى الإيدز والمرضى ذوي المناعة المثبطة (هؤلاء الخاصصين لزراعة الأعضاء). الدواء جيد التحمل عن طريق الفم ولكنه قد يسبب اضطرابات هضمية وصدرية. الإغشاء الوريدي يستعمل للإنشاح الجلدي الشديد (بما فيها التهاب الدماغ) وأخماج الوليد الجلدية. تشمل المظاهر السمية للإغشاء الوريدي للدواء هذيان، رجفان، اختلاجات، هبوط ضغط وسمية كلوية. لا يمتلك الأسيكلوفير سمية على نقي العظام.



الشكل 2-49: التآثرات المضادة للفيروسات. تشابهات الفيروس والبيروميدون (بالأعلى) تستقلب أولاً بكيناز الفيروس حتى الوسط، يستقلب بعدها بكيناز الخلية المضيفة إلى مشابهاً نيكلويد تستطيع تثبيط التناضح البشري للفيروس.

4. مشابهات الأسيكلوفير: تمتلك العديد من العوامل المضادة للفيروسات الجديدة خصائص مشابهة للأسيكلوفير، **Famciclovir** هو طليقة دوائية يتحول إلى **Penciclovir** والاستقلاب بالأمير الأولي في الكبد، إن استعماله عن طريق الفم لمعالجة الإحلال التناسلي والحلأ التنطقي جيد التحمل ويمتلك حركاً فارقاً لوجية مشابهة للأسيكلوفير، يخضع أيضاً **Penciclovir** للتدخل بواسطة ترميدون كيناز الفيروسي، وأن الشكل الثلاثي الفوسفات يشبه DNA البولي ميراز ولكنه لا ينهي السلسلة. **Valacyclovir** يتحول إلى الأسيكلوفير بالاستقلاب الكبدي بعد إعطاء الفموي ويصل لتركيز بلاسمية أعلى 3-5 مرات من الأسيكلوفير وغير ذلك فهو مطابق للأسيكلوفير، لا تمتلك مشابهات الأسيكلوفير فعالية ضد سلاسلات **TT** للحلأ البسيط.

Foscarnet, B

1. **الألية:** هو مشتق فوسفوري (**Phosphonoformate**) لا يحتاج إلى فسفرة من أجل فعاليته المضادة للفيروسات، فهو ليس مضاد للاستقلاب، يشبه **ال Foscarnet** RNA بوليميراز DNA بوليميراز، وأنزيم التناسخ المكون لـ **HIV**، تعدد المقاومة تجاهه نتيجة طفرات في DNA بوليميراز المورثة.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يعطى **ال Foscarnet** عن طريق الوريد ويخترق الأنسجة بشكل جيد بما فيها الحزمة العصبية المركزية، قد ترسب ما يقارب ثلث الدواء في العظام، يخضع الدواء للإفراج البولي وهو ذو علامة مباشرة مع تصفية الكرياتينين.
3. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يستعمل الدواء للوقاية والعلاج في الأخماج بالحمى المضخمة للخلايا (**CMV**) (بما فيها التهاب الشبكية بالـ **CMV**)، ويمتلك فعالية ضد السلاسلات المقاومة على **ال ganciclovir** (جدول 1-49)، يشبه **ال Foscarnet** RNA بوليميراز الخلوي في السلاسلات المقاومة على الأسيكلوفير والتي ينقصها أنزيم ترميدون كيناز وقد يشبه هذا الدواء أيضاً الأخماج الخلوية المقاومة عند مرضى الإيدز، تشمل التأثيرات السمية الشبيهة الكولية (30% نسبة حدوثها) مع اضطراب توازن الشوارد (خاصة جفاف كلى الدم)، تفرحات تسملية بولية وتأثيرات عصبية مركزية (صداع، إهلاسات واختلاجات).

Ganciclovir, C

1. **الألية:** هو مشتق غوانين، يتعرض للفسفرة الثلاثية ليشكل نيكلوتيد قادر على تثبيط DNA بوليميراز في **CMV** و **HSV** ولكنها لا تنهي السلسلة، يتم تحضير المرحلة الأولى من الفسفرة بواسطة أنزيمات الفيروس النوعية في كلاً من الخلايا المخوجة بالـ **CMV** و **HSV**، تشمل آليات المقاومة لـ **CMV** تبدل في DNA بوليميراز وطفرات في المورثة التي تحمل الشيفرة المسؤولة عن تفعيل الفوسفوترانسفيراز الفيروسي، كذلك فإن سلاسل **HSV** التي ينقصها أنزيم ترميدون كيناز أيضاً مقاومة لـ **Ganciclovir**.
2. **الحرائك الفارماكولوجية:** يعطى **Ganciclovir** عادة عن طريق الوريد وينفذ بشكل جيد لداخل الأنسجة بما فيها العين والحزمة العصبية المركزية، على الرغم من أن الجاهزية الحيوية للدواء أقل من **ال F**، فإن المستحضر الفموي متوفر المحافظة.
3. **الاستعمالات السريرية والسمية:** يستعمل **Ganciclovir** للوقاية والمعالجة في التهاب الشبكية بالحمى المضخمة للخلايا (**CMV**) والأخماج الأخرى الناجمة عن **CMV**، تشمل تأثيراته السمية الجهازية نقص الكريات البيض ونقص الصفائح و التهاب المخاطيات، سوء وظيفة الكبد والاختلاجات، قد يسبب الدواء نقص عدلات شديدة عندما يستعمل مع **Zidovudine** والعوامل الأخرى المثبطة لنقي العظام.

الجدول 1-49: الاستعمالات الرئيسية للأدوية المضادة للفيروسات.

| نوع الفيروس | الأدوية أو النظام العلاجي المختار | الأدوية أو النظام العلاجي البديلة |
|----------------|--|--|
| CMV | Ganciclovir | Foscarnet, cidofovir |
| HBV, HCV | Interferon alpha-2b | Interferon (سبارك) |
| HSV | Acyclovir | Famciclovir, Ganciclovir |
| | | Cidofovir, vidarabine |
| HIV | مشتقات من الأنزيمات التناسخ المكون بوليميراز | ثان من مشتقات أنزيمات التناسخ المكون بوليميراز + واحد من مشتقات أنزيم التماسخ غير نيكلوتيد |
| Influenza A | Amantadine | Remantadine |
| Influenza A, B | Acetaminophen | Zanamivir |
| RSV | Respiratory | Respiratory |
| VZV | Acyclovir | Foscarnet |

D. Cidofovir.

1. الألية والحرانك الفارماكولوجية: يتم تفعيل Cidofovir بشكل مقتصر على كيناز خلايا الخفيف، وتثبيط بواسطة DNA بوليميراز الفيروسات HSV، CMV، الأدينوفيروس والفهروسات الحليمومية. وتحدث المقاومة تجاه الدواء نتيجة طفرات في موزة الـ DNA بوليميراز. استعمل هذا الدواء عن طريق الوريد وتطبيق موضعي. ويحقن داخل الزجاجي، يخضع الدواء للإطراح البولي بشكل نسبي لتسفيه الكرياتينين.
2. الاستعمالات السريرية والسمية: يؤثر الـ Cidofovir في التهاب شبيكية العين بالـ CMV. وقد يكون ذو قيمة في أخراج الحلا البسيط الجلدية الخاطئة، وتشمل الفيروسات المقاومة على الأسبكتوفير والثايل التماسية، والسمية الكلوية هي السمية الرئيسة المرتبطة بالجرعة.

E. أدوية أخرى مضادة لحمل البسيط،

1. Vidarabine: من مشاهيات الأدينين ويمتلك فعالية تجاه HSV و VZV و CMV. استعمالاته للأخماج الجهازية محدودة نتيجة لاستقلابه التمثيلي السريع وكذلك لسمية الشديده المحبلة، يستعمل الدواء عن طريق الوريد في الإلتهابات الشديدة بالـ HSV. بما فيها تلك المقاومة على الأسبكتوفير وبقي أيضاً من انتشار الحماق عند المرضى مثعطي المناعة، يثيق الفيدواوين موضعياً في التهاب القرنية الخلالي. ولكنه لا يؤثر على الأفات التماسية. تشمل تأثيراته السمية التالية لاستعماله الجهازية تخريش عضلي، تشوش حسي، رجفان، اختلاجات وسوء وظيفة الكبد، وهو مشوه عند الحيوانات.
2. Sorivudine: هو مشابه للبريميدين ذو فعالية مضادة للـ HSV-1 و VZV و EBV. هذا الدواء ذو فعالية أقوى 1000 مرة من الأسبكتوفير ضد سلالات HSV. ولكن السلالات التي ينقصها التيميدسين تكون مقاومة على Sorivudine.

3. Idoxuridine trifluridine: تستعمل هذه المشاهيات البريميدينية موضعياً لمعالجة التهاب القرنية الخلالي، وهي سامة جداً عند استعمالها جهازياً.

4. Isonmivir: هو ناقص التيكليويدي يرتبط مع mRNA لفيروس المضخم للخلايا فينبيل المراحل المبكرة لتكوين الـ دي.وي. يعقّن اندواء داخل الزجاجي لمعالجة التهاب الشبيكية بالحمه المضخمة للخللا (CMV).

العوامل المضادة للـ HLV: مثبطات أنزيم التناسخ العكوس التيكليوزايد (NRTs)

A. Zidovudine (ZDV).

1. الأليات: سمي سابقاً بالـ Azidothymidine (AZT)، وهو نيكليوزايد يحتاج للفسفرة من قبل كيناز الخلية المضيفة ليشكل مشابه نيكليوتيدي يثبط أنزيم التناسخ العكوس لكلاً من HLV-1 و HLV-2 ويسبب إنهاء سلسلة DNA الفيروسية. المقاومة شائعة عند المرضى المصابين بضعف الإيدز المتقدم، وهي ناجمة عن طفرات في مواضع عديدة على الموزة الـ POL التي ترمز للعديد من البروتينات، بما فيها أنزيم التناسخ العكوس.
2. الحرانك الفارماكولوجية: الـ ZDV فعال عن طريق الفم (جاهزة الحيوية 76%) ويتوزع إلى غالبية الأنسجة بما فيها الجملة العصبية المركزية. يدرج الدواء عن طريق الاستقلاب الكبدية إلى الفلوكورينيد وبالإطراح البولي. إنفاص جرعته ضروري عند مرضى تيولن الدم والتشمع الكبدية. نصف عمره الحيوي 1-3 ساعات.
3. الاستعمال السريري: لا يزال الـ ZDV ذو تأثير كبير الاستعمال كمثبط لأنزيم التناسخ العكوسية مشاركة في أنظمة (HAART)، وهو ذو قيمة أيضاً في الوقاية من خضع الـ HIV خلال وخزات الإبر الطارئة وبتد الوقاية من انتقال الإصابة من الأم إلى الوليد.
4. السمية: تشمل السمية الرئيسة تثبيط نقي العظام التي تسبب فقر دم وقلة العدلات، الذي ربما يتطلب نقل الدم. إن سمية نقي العظام تآزمية مع مثبطات نقي العظام الأخرى. قد يحدث أيضاً اضطراب هضمي، صداع، ألم عضلات، التهاب كبد صفراوي حاد، هياج وأرق.
5. التداخلات الدوائية: إن الأدوية التي تستقلب بالفلوكورينيد الكبدية والتي تشمل الأسيتامينوفين، الفيزودينازينيات والسيميتين والسلفاميدات قد تزيد من التراكيز البلازمية للـ ZDV. قد يثبط استقلاب Zidovudine بمضادات التطور الأزولية (Azole) ومثبطات البروتياز. يزيد الزيدافين من تصفية الـ ZDV.

B. Didanosine (ddI).

1. الأليات: هو مشابه للدي أكسي أدنينوزين ويتفعل بانزيمات كيناز الخلية المضيفة إلى الشكل الثلاثي الفوسفات الذي يثبط أنزيم التناسخ العكوس ويسبب إنهاء التسلسل. السلالات المقاومة تتراخف مع طفرات موضعية على الموزة الـ POL. وهناك مقاومة متصالبة ناعمة مع الـ Zalcitabine (ddC) ومقاومة متصالبة جزئية مع الـ Zidovudine.

2. الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري: تشتمل الجاهزية الحيوية القوية لـ ddI بالتحكم بالعوامل الخالية، بمرح الدواء عن طريق الرشع الكس والإفراز الأنبوبي السعال، والجرعة يجب أن تشتمل عند مرضى سوء وشقة الكلية، يستعمل Didanosine مشاركة مع الأنظمة الدوائية لل HAART.
3. السمية: تسبب التهاب بنكرياس معتمد على الجرعة وغالباً ما يتكرر عند المرضى الكحوليين ومرضى قديم، شعوم الدم الثلاثة، تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأخرى: اعتلال أعصاب محيطي وإسهال وسوء وظيفة كبدية وفقرط حمض البول في الدم وتأثيرات عصبية مركزية.

C. Zalcitabine (ddC)

1. الآليات: هو نيكلوزيد البيريميدين ذو آليات تأثير ومقاومة شبيهتان بالأدوية الأخرى من مجموعة NRTs، واعتماداً على المواقع التوجعية للطفرة في الفوعة POL، فقد تظهر المقاومة لـ ddC لوحدها أو متشابكة مع المشتقات الأخرى لـ RT.
2. الحرائك الفارماكولوجية والاستعمال السريري: يمتلك Zalcitabine جاهزية حيوية عالية، ويتطلب ضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية، يستعمل Zalcitabine دائماً بالمشراكة مع الأدوية الأخرى المضادة لـ HIV.
3. السمية: إن اعتلال الأعصاب المحيطي المعتمد على الجرعة هو التأثير الرئيس غير المرغوب لـ ddC. قد يحدث أيضاً التهاب بنكرياس تقرح مري، التهاب معدة، آلام مفصليّة.

B. Lamivudine (3TC)

1. الآليات: تشبه العوامل الأخرى من مجموعة NRTs، تحتاج لأنزيمات الكنتاز من الخلية المضيفة حتى تنغلل الدواء، فعّل ضد HIV-1 وبه السلالات المقاومة على Zidovudine، وال Lamivudine فعال أيضاً في التهاب الكبد B، وإن الحمض النووي HBV غير قابل للكشف بعد المعالجة لمدة 12 أسبوع.
2. الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريري: يستعمل الدواء فموياً كجزء من أنظمة HAART من أجل HIV ومعالجة مشاركة مع الانترفيرون ألفا في جمع HBV، يجب ضبط الجرعة عند مرضى ضعف وظيفة الكلية.
3. السمية: إن التأثيرات غير المرغوبة غالباً خفيفة وتشمل اضطراب هضمي، صداع وتعب.

C. Stavudine (ddI)

1. الآليات: هو مشابه للثيميدين، بالاعتماد على الأماكن النوعية لحدوث الطفرة في مورثة أنزيم التضاعف المكتسب، فإن المقاومة قد تحدث تجاه Stavudine لوحده أو بشكل متشابك مع المشتقات الأخرى من NRT.
2. الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية: يستعمل Stavudine في أنظمة HAART العلاجية، الدواء ذو جاهزية حيوية جيدة عند إعطائه عن طريق الفم ويعتبر أقل السمية الأنسنة بما فيها الحمل المصابة المركزية، يجب ضبط الجرعة عند مرضى ضعف وظيفة الكلية.
3. السمية: اعتلال عصبي محيطي معتمد على الجرعة.

F. Abacavir

1. الآليات: هو مشابه للثيورينين، ذو آلية مشابهة لتشملات NRTs.
2. الحرائك الفارماكولوجية والاستعمالات السريرية: جاهزية الحيوية جيدة عن طريق الفم، يستعمل كبسولة الكحل ديبينويجيان والفلوكونيوسفيل ترانسيزان، يستعمل مشاركة مع Zidovudine و Lamivudine.
3. السمية: قد يحدث تفاعلات تحسسية شديدة إصابة أجهزة متعددة، أحياناً تتألفه مميتة.

العوامل المضادة لـ HIV: مثبطات أنزيم التضاعف العكسي غير النيكلوزيدوي (NNRTIs)

1. الآليات: ترتبط NNRTIs مع أنزيم التضاعف العكسي بموضع مختلف من ذلك الموضع الذي ترتبط به NRTs، لا تحتاج الأدوية غير النيكلوزيدوية للتشفرة حتى تسمح فعالة ولا تتنافس مع النيكلوزيد ثلاثي الفوسفات، لا توجد مقاومة متشابكة مع NRTs. تحدث المقاومة نتيجة طفرات على الفوعة POL بسرعة كبيرة إذا استعملت هذا المواد كعلاج وحيد.

B. Nevirapine: يستعمل حالياً في أنظمة المشاركة العلاجية البديلة وهو فعال في الوقاية من نقل الدم عن طريق الدموع كعصاة وحيدة في بداية الخاضع للأصحاء والوالدان. تشمل التفاعلات التحسسية Nevirapine، متلازمة ستيفنسون ونحلال البشرة التقرشي المسمى السهيد للحياة. يستقلب بواسطة CYP3A4. ويزداد مستوياته الدموية بالتسميمين والماكروبيدات وتقتصر تراكيزه الدموية بالتداخلات الأتريمية مثل الزيفاميسين.

C. Delavirdine: تعتبر التداخلات الدوائية المشكلة الرئيسية لـ Delavirdine، حيث يستقلب بـ CYP3A4 و CYP2D6. تقتصر مستوياته الدموية بمضادات الفطرية، ddI والفيتونين، زيفامين nelfinavir. على العكس من ذلك تزداد مستوياته الدموية بواسطة مضادات الفطرية الأتريمية (Azole) والماكروبيدات. يزيد Delavirdine المستويات البلازمية للعديد من البنزوديازيبينات، التيفيندين ومثبطات البروتينات، الكينيدين والورفارين. بسبب Delavirdine انفعالات جلدية تصل إلى 70٪ من المرضى، ويجب تفادي الدواء عند الحامل كونه مشوه عند الحيوانات.

D. Efavirenz: هو مثبط لأنزيم التناسخ العكوس غير نيكليوزيدي يبدو أنه فعال في معالجة HIV عندما يستعمل مشاركة مع دوائين من مثبطات NRT. يستقلب Efavirenz بالسيتوكروم الكبدى P450، ويتدخل في العديد من التداخلات الدوائية. تشمل سميتها سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية، انفعال جلدي وارتفاع كوليسترول البلازما. يجب تفادي الدواء عند الحامل كونه قد تبين أنه يسبب شذوذاً معينة عند الحيوانات.

مضادات HIV: مثبطات البروتياز

A. Indinavir

- الآليات: يشبط Indinavir بروتياز HIV-1 الأنزيم المسؤول عن انشطار البروتينات الفيروسية، ويلعب دوراً حاسماً في إنتاج الجسيمات الفيروسية الخفيفة الناضجة. يرمز البروتياز بالبروتياز POL، والمقاومة على Indinavir بتوسيط طفرات متعددة المواقع. حتى 70٪ من السلالات المقاومة على Indinavir تمتلك مقاومة متصالبة مع Ritonavir.
- الحرائك الدوائية: الفارماكولوجية والاستعمال السريري: جازيتها الحيوية القوية جيدة ما عدا في حال وجود الطعام. يتم تصفيتها بشكل رئيسي عن طريق الكبد. و 10٪ عن طريق الرشح الكبي. كما هي حال جميع مثبطات البروتياز. يستعمل Indinavir مشاركة مع الأدوية الأخرى وغالباً مع دوائين من مثبطات NRT.
- السمية: بسبب غثبان، إسهال، نقص صفائح، قرح بالبروتين الدم، تحمض كلوي، من الأهمية المحافظة على الإمالة الجيدة لإنقاص الألية الكلوية. إن Indinavir هو ركيزة ومثبط للسيتوكروم P450 نموذج CYP3A4 ويتدخل في العديد من التداخلات الدوائية. تزداد تراكيزه الدموية بالمضادة بواسطة مضادات الفطرية الأتريمية (Azole) وتقتصر بالزيفاميسين. يزيد Indinavir المستويات المصلية لمضادات الهيستامين، البنزوديازيبينات والزيفاميسين.

B. Ritonavir

- الآليات: إن آليات التأثير والمقاومة متشابهة مع Indinavir.
- الحرائك الدوائية: الفارماكولوجية: هاجزية الحيوية القوية جيدة، يجب تناول الدواء مع الطعام. تطرح بشكل رئيس عن طريق الكبد، ومن الضروري إنقاص الجرعة عند مرضى ضعف الوظيفة الكبدية.
- السمية: من التأثيرات غير المرغوبة الشائعة كثرة التعرّيش الهضمي، غثان، تشوش حسي وارتفاع أمينو ترانسفيراز الكبدى والشحم الثلاثة في البلازما. إن الأدوية التي تزيد فعالية السيتوكروم P450 نموذج CYP3A4 (مضادات تعثر، الزيفاميسين) تقتصر من المستويات البلازمية لـ Ritonavir، والأدوية التي تثبط هذا الأنزيم (مضادات الفطرية Azole) سيمتد، أرتروميسين تزيد المستويات المصلية للدواء المضاد الفيروسى، يتسبب Ritonavir استقلاب سريعة واسعة من الأدوية وتتضمن الأيزتروميسين، Saquinavir، rifampin، ketoconazole، dromabinol.

C. مثبطات البروتياز الأخرى

- Saquinavir: تتشابه آليات تأثيرها والمقاومة تجاهها مع مثبطات البروتياز الأخرى، يؤخذ الدواء عادة مع الطعام لإنقاص الاضطراب الهضمي وتحسين جازيته الحيوية القوية (10-15٪). مستويات Saquinavir تزداد بواسطة مضادات الفطرية الأتريمية (Azole). Clarithromycin، عصير الليمون، Indinavir و Ritonavir تقتصر الأدوية المحرصة لـ CYP3A4 من المستويات البلازمية لـ Saquinavir.

الأدوية المضادة للفيروسات/433

2. **Nelfinavir**: مثبط البروتياز محرض ومشيط للستيروكروم P450 الكبدى، لذلك فإن التداخلات الدوائية شائعة، الإسهال من تأثيراته غير المرغوبة الرئيسة وهي ممتدة على الجرعة.
3. **Amprenavir**: هو مثبط جديد للبروتياز. ويبدو أنه فعال عندما يستعمل مشاركة مع دوائين من مثبطات NRT. وهو مثبط للستيروكروم P450 الكبدى، بسبب اندفاعات جلدية وبلا بعض الأحيان قد يؤدي لتلازمة استيفان جونسن.

4. **التأثيرات على استقلاب الكاربوهيدرات والشمعوم**: لقد أدى استعمال مثبطات البروتياز في المشاركة الدوائية، إلى تطور اضطراب استقلاب الكاربوهيدرات والشمعوم. وقد اقترح بأن ذلك ناجم عن تثبيط البروتينات المنظمة لشمعوم الدم حيث تمتلك مواقع فعالة ذات تشابه بنيوي لبروتين HIV. تشمل التلازمة قرط سكر الدم والمقاومة على الأنسولين أو خربت شحموم الدم مع تباطؤ في توزيع شحموم الدم. قد يحدث سنام يرفا، تشدي، بدانة جذعية مع حثل شحمي وجهاً ومحيطي، لقد شوهدت هذه التلازمة باستعمال مثبطات البروتياز في الأنظمة العلاجية HAART، بنسبة حدوث 30-75% ووسطى زمن حدوثها حوالي سنة واحدة من زمن المعالجة.

عوامل متفرقة مضادة للفيروسات

A. Rrimantadine و rimantadine

1. **الآليات**: يثبط A rimantadine الخطوة الأولى من تناسخ الأنفلونزا A وفيروسات الحصبة الألمانية (شكل 49-1). تشمل هذه الخطوات امتصاص الفيروس مع خلية المضيف، اختراقه للخلية عن طريق الاحتساء الخلوي (Endocytosis)، تحرر جزيئات الفيروس (uncooping). قد تكون التأثيرات المثبطة لهذه الأدوية ناجمة عن تداخلاتها الخلوية، حيث ترتفع pH الـ الشاذضي، يرتبط الأمانتدين بالتركيز المنخفضة مع بروتين نوعي على سطح غطاء فيروس الأنفلونزا فيمنع الاندماج. قد تظهر طفرات مقاومة من فيروس الأنفلونزا A تجاه الدواء وتصيب الملاصمين للمرضى المعالجين.
2. **الاستعمال السريري والسمية**: هذه الأدوية وفعالية ضد الأنفلونزا A. وتصل فعاليتها حتى 80%. قد تنقص مدة الأعراض إذا أعطيت خلال 48 ساعة من التماس. تشمل التأثيرات السمية تخريش هضمي، بوخة، اضطراب الكلام، إن فعالية Rrimantadine ليست أطول من الأمانتدين، ولكنه ذو نصف عمر جوي أطول ولا يحتاج لضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية.

B. Zanamivir و Oseltamivir

1. **الآليات**: هذه الأدوية هي مثبطات للتور أمينيداز المنتج من الأنفلونزا A وB، يعمل هذا الأنزيم الفيروسي على دمج ثملات (بقايا) حمض سيالك (Sialic acid) من البروتينات الفيروسيّة والبروتينات المصلحة للخللا المموجة، فيمنع تلاق (تكتل) تحرر جسيمات عفوية جديدة والالتصاق مع خلايا مفعوجة سابقاً. يمنع حدوث هذه الأفعال، فإن مثبطات التور أمينيداز توقف الانتشار الفيروسي، تترافق نقص الحساسية للأدوية مع طفرات في عطفات التور أمينيداز.
2. **الاستعمال السريري والسمية**: إن Zanamivir هو مثبعة دواء يستعمل فمويّاً، ويتعمل في الجنباز البطني والكبد. Zanamivir يوصف داخل الأنف. تنقص هذه الأدوية من الزمن اللازم لتخفيف وتزوال أعراض الأنفلونزا لتصل إلى اليوم أو ما يقاربه وتكون أكثر فعالية إذا استعملت خلال 24 ساعة بعد بدء الأعراض.

C. Interferons

1. **الآليات**: هي غليكوبروتيئات تنتج من قبل الكريات البيض عند الإلتمان (INF-α) ومن قبل أرومات الليف (INF-β) ومن الخلايا المناعية (INF-γ) تمتلك تأثيرات متعددة لفعال تركيبي الـ DNA والـ RNA. محرض الأنفرون على تشكل الأنزيمات، والتي تشمل المرونين كفاز التي تفسر العامل الذي يهصر التشكل البشري للسلسلة الببتيدية، والفسفور ديامتراز الذي يفسر الفلكتويدات الانثباتية لـ tRNA، والأنزيمات التي تعمل RNase.
2. **الاستعمال السريري والسمية**: يستعمل الأنفرون ألسا بشكل مثب في التهاب الكبد المزمن A وB، ساركوما كابوزي، داء الأروم الطمومية ويشيط موضعياً لمعالجة التآليل التناسلية، من الاستعمالات الأخرى أيضاً هو الوقاية من انتشار فيروس الحبل المتعلق عند مرضى السرطان. تشمل تأثيراته السمية نقص عدلات، معتمد على الجرعة، تخريش هضمي، نمية ألم عصبي، خلط، ذهني، واختلال عسلة قلبية عكس.

D. Ribavirin

1. **الآليات**: على الرغم من أن الآلية الدقيقة المضادة للفيروسات لا Ribavirin غير معروفة، يثبط الدواء تشكل

الغوانوزين ثلاثي الفوسفات، تمنع تنطية الـ mRNA الفيروسي، وتستهلك حصر RNA الممتد على RNA بوليميراز.

2. الاستعمال السريري والسمية: يستعمل Ribavirin على شكل ارداذ أخصاخ الفيروسيات التنفسية الخلوية، تطبيقه الوريدي المبكر ينقص الوفيات من خمس لثلاث ومن الأعراض الحموية الفيروسيّة التّضيقية. ولقد ظهر حديثاً أن Ribavirin يمتلك فعالية علاجية في التهاب الكبد C، قد تسبب ارداذ الريبافيرين تحذير متعمدة وقصبات، يؤدي استعماله الجهازي إلى تثبيط نقي عظام معتمد على الجرعة، وهو متسوع عند الإنسان ومضاد استطباب مطلق عند الحامل.

E. الأفيّة المضادة للفيروسات (الوضعية): تشمل العديد من العوامل المضادة للفيروسات ذات السمية الجهازية الهامة (نقي الطعام، الكبد، الكلية) كأدوية موضعية في أخصاخ العين بفيروس الحلاّ البسيط والتي تضم التهاب قرنية العين. تضم هذه الأدوية ثلاثة من مضادات الاستقلاب: *trifluorothymidine* و *Cytarabine*، *idoxuridine*.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل. يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة العوامل الأخرى الهامة بشكل كافٍ لتمييزها عن الأدوية الرئيسة وعن بعضها البعض.

| اسم المجموعة | المواد الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|--|-------------------------|---|
| الأدوية المضادة للحلا موضعية | | |
| حماضية (VZV, HSV) | Idoxuridine | Trituridine |
| حماضية (CMV) | Acyclovir | Famciclovir, valacyclovir |
| الأدوية المضادة لـ HIV | Ganciclovir | Foscarnet, cidofovir |
| مضادات أنزيم التناضح الميكوس التيكوزيدي | Zidovudine | Didanosine, Lamivudine, stavudine, zalcitabine |
| مضادات أنزيم التناضح العكوس غير-التيكوزيدي | Nevirapine | Delavirine, efavirenz |
| مضادات البروتياز | Isotretinoin | Ampranavir, nelfinavir, zalcitabine, saquinavir |
| الأدوية المضادة للأنفلونزا | Amantadine | Rimantadine |
| مضادات زوال الحفظة الفيروسي | | |
| مضادات التور أمينيداز | Capecitabine | Oestradiol |
| أدوية مضادة فيروسية متفرقة | Isotretinoin, ribavirin | |

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير مرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو ملاحظات للمباراة. اخت. واحد فقط من الإجابات أو

المتنوعات بحيث يكون الأقل من كل حالة.

1. أي من المبارات التالية حول آليات تأثير الأدوية المضادة للفيروسات أقل صحة؟
 - (A) الخطوة الأولى في تفعيل الـ famciclovir في الخلايا المفعولة بالحلا البسيط هي فسفرته بالتيميددين كيناز الفيروسي
 - (B) إن أنزيم التناضح العكوس لـ HIV هو أكثر حساسية من 30-50 مرة للتثبيط بالـ didanosine من DNA بوليميراز الخلية المضيفة
 - (C) يثبط الـ Ganciclovir الـ DNA بوليميراز ولكنه لا ينهي التسلسل
 - (D) ازدياد فعالية الفوسفوناميداز الخلية المضيفة التي تقوم بـ tRNA هي أحد التأثيرات الأخرى المضاد للفيروسات
 - (E) لا يحتاج foscarnet أيضاً لتفعيل بالفسفرة

المباريات 2-3: مريض عمره 30 عاماً لديه HIV إيجابياً وتمداد CD4 500/ميكروليتر والتفعيل الفيروسي لـ RNA 5000/مل، تشمل معالجته إعطاء ثلاثة أدوية مؤلفة من didanosine, zalcitabine, و zalcitabine. يتناول zalcitabine

سبب شائع وراثي. استعمل الثيمالين من أجل داء الليشمانيات القوي. يبدأ تناول الكيتوكونازول في الأسبوع الأخير للشكل من شدة شلاليان، إقياء، ألم بطني، لديه مضطرب بطني في منطقة الشرسوف. أظهرت الفحوصات الخدمية ارتباطاً خطائياً الأميلاز 220 وحدة/ليتر والفحص الأولي وضع كالتهاب بنكرياس حاد.

٢. إذا كان هذا المريض مصاباً بالتهاب بنكرياس حاد، فالدواء الأكثر احتمالاً المسؤول عن ذلك هو:

- (A) Zalcitabine
- (B) Zalcitabine
- (C) Zalcitabine
- (D) Zalcitabine
- (E) Zalcitabine

٣. في معالجة لاحقة لهذا المريض، يجب تجنب الدواء المسبب للتهاب البنكرياس واستبداله بـ:

- (A) Cidofovir
- (B) Foscarnet
- (C) Indinavir
- (D) Ribavirin
- (E) Zalcitabine

٤. من الفعارات التالية حول العوامل المضادة للفيروسات أقل مسمحة؟

(A) قد يقي الانزيمون من انتشار الحمل التلقائي عند مرضى السموم وينتج عن انتشار الـ CMV بعد زرع الكلية

(B) إذا استعملت القوي الـ acyclovir، فغير تام، ولكن ذلك لا يتأثر بالطعام

(C) يجب تجنب الجرعة الـ amantadine في حال ضعف وظيفة الكلية

(D) احتياطات العدوى المحيطية هو التأثير السمي الرئيس المرتبطة بالجرعة الـ ganciclovir

(E) التحسين الموضعي الـ Vidarabine يتطلب الحذر خلال العمل بسبب حدوث امتصاص جهازية، والدواء بذلك تأثيرات عصبية ومشوية

٥. إذا كان المريض بالإنزيم، فقلت لدى الممرضة كمية غير معددة من الدم من مريض الإيدز. أظهر آخر تقرير مخبري للمريض أن تعداد CD4 و 200/μl، و RNA التحليل أكثر من 10 نسخة/مل. فين الكورس لعلاجي الأكثر ملاءمة في معالجة هذه الممرضة هو:

(A) من حيث عدم الممرضة تشاهدة إذا تم نقل الـ HIV

(B) معالجتها بجرعات كاملة من Zidovudine لمدة 2 أسبوع

(C) معالجتها بجرعات كاملة من Zidovudine لمدة 4 أسبوع

(D) بضاف الـ acyclovir إلى Zidovudine لمدة 4 أسبوع

(E) إضافة Zidovudine مع Lamivudine لمدة 4 أسبوع

٦. مريض مصاب بالآيدز مع تعداد CD4 45/μl، وضع على علاج ثلاثي من Indinavir، Zalcitabine، و Zidovudine، لتوقاية من الأختصاص الانتهازية، أعطى الـ Cidofovir، Flucanazole، و rifabutin، وتري

مضاد فطري، ستافيلوكوكسازول

٧. الدواء الأكثر احتمالاً أن يثبت الأختصاص الكبدية عند هذا المريض وفي أيضاً من التهاب الشبكية بالـ CMV هو:

- (A) Cidofovir
- (B) Flucanazole
- (C) Indinavir
- (D) rifabutin
- (E) Zalcitabine

٨. استراتيجيات العلاج الـ Indinavir لدى هذا المريض سوف تشر منخفضة أكثر فيما لو أعطى الـ Indinavir مع علاج جديد، الأصعب من ذلك

(A) بروت التحصينية الكبدية للأدوية الأخرى

(B) يجب أن يرتبط Indinavir مع الطعام

(C) دزيت Rifabutin من الانزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء

(D) زرع الكلى من مريضات الملاسما

(E) يجب الـ Zidovudine النوع الجدي

٩. الأدوية التالية أكثر احتمالاً في إحداث ضرر دم وقلة عدلات إذا أعطى لمريض الإيدز الذي يتناول Zidovudine

- (A) Acyclovir
- (B) Amantadine
- (C) Ganciclovir

Pentamidine (D);
Savudine (E)

العمارات 10-9: أم مرضية عمرها 27 عاماً، شخضت عندما كانت تعاني من خلل تناسلي، لديها قصة سابقة بهذا الخراج القفروسي، استجابت سابقاً للعلاج الموضعية، يبدأ من مشكلتها الحالية، فهي بصحة جيدة.

9. أي من الأدوية التالية الأكثر احتمالاً أن توصف في هذا الداء؟

Acylovir (A)
Amantadine (B)
Foscarnet (C)
Ritonavir (D)
Trifluoridine (E)

10. أي من العبارات التالية حول التعبير الدوائي للخلل التناسلي عند هذه المريضة أقل صحة؟

- (A) إن التطبيق الموضعي لدواء مضاد للفيروسات سوف يعطي فائدة ضرورية قليلة
(B) إن الاستعمال القوي لدواء مضاد للفيروسات سوف يخلص الألم ويقتصر من مدة تظاهرات المرض
(C) من الأفضل أن تسمح بانتهاء استعمال أي معالجة مضادة للفيروسات إذا أصبحت حاملاً
(D) البدء المبكر بالمعالجة الوريدية بالدواء المضاد القفروسي سوف يقي من نكس المرض
(E) يجب أن لا توضع وليدها حين تتناول الدواء المضاد للفيروسات

11. الآثار المضادة للفيروسات لهذا الدواء تشمل تثبيد تركيب كلاً من الـ DNA والـ RNA، يستعمل الدواء في معالجة الأخماج القفروسية بالفيروسات المخفية المسببة للإصابة التنسية الشديدة عند الولادة.

Amantadine (A)
Amprinavir (B)
Foscarnet (C)
Ribavirin (D)
Ritonavir (E)

12. فيما يتعلق بالأتروفيرون ألفا، أي من العبارات التالية أقل صحة؟

- (A) قد يعاني المريض في بدء المعالجة من أعراض شبيهة بالأنفلونزا
(B) يضم الاستجابة معالجة التآليل التناسلية
(C) تستعمل في تدبير التهاب الكبد C
(D) يتداخل مع Amantadine بفعلاتها المضادة لالتهاب الكبد B
(E) تشمل سميتها تشنجات في العظام

13. مطرح أكثر من 90٪ من الدواء بالتبول بدون تفاعل. بسبب أن حلولته البولية نشيلة، يجب أن يماء المرض بشكل جيد للوقاية من السمية الكلوية.

Acylovir (A)
Amantadine (B)
Indinavir (C)
Zidovudine (D)
Zidovudine (E)

14. يستعمل في المعالجة والوقاية من الأخماج الناجمة عن فيروسات الأنفلونزا، يسهل هذا الدواء تلاقح الجسيمات الحموية الناجمة والتضيق مع الخلايا المخروجة.

Amantadine (A)
Efavirenz (B)
Oseltamivir (C)
Rimantadine (D)
Squidavir (E)

15. أي من العبارات التالية حول الـ Savudine صحيحة؟

- (A) تثبط في العظام معتمد على الجرعة
(B) بسبب سمية عصبية علمونة
(C) يثبط HIV بروتياز
(D) هو مثبط للأزيم التناسلي المعكوس غير النيكلوزيدوي
(E) تحدث المقاومة نتيجة لطفرات في المورثة المرمزة للتجهيز كيناز.

توجيهات (العمارات 16-20): تتبع هذه القصة المرضية مسألة مناقشة، ككتب بشكل مختصر الإجابات (2-5 جمل) ومن ثم قارن إجابتك مع تلك المعطاة في آخر هذا الفصل.

مرض عمره 25 عاماً مصاباً بمرض HIV، يوافق في المعالجة الخارجية بـ Zidovudine و didanosine، قدم إلى عيادة الإيدز بملفات ألم بطني شديداً وإقياء. في زيارته الأخيرة كان تعداد $CD4 < 500$ /ميكروليتر والتحصن القفروسي

الأدوية المعاصرة للفيروسات/ 437

>500 نسخة من RNA/مل، تضم البيانات المخبرية الحالية 240 وحدة/مل، الكريثالين/مل/وزن، CD4 ميكروليتر، والتحميل الفيروسي >500 نسخة من RNA/مل، تم تبديل النظام العلاجي نتيجة لذلك إلى الـ Lamivudine + Zidovudine.

تناقصت الأعراض الضمنية لدى المريض، ولكن بعد عدة أشهر لاحقة الشك المرض من شعور بالعين مع سعال، كان تعداد CD4 فيها 300/ميكروليتر، التحميل الفيروسي 11.000 نسخة/مل، واختبار التفاعل السلبي كان إيجابياً، الطبيب القيم وصف له أقراص Isotretinoin مع Pyridoxine، و Lamivudine + Zidovudine بمشاركة.

بعد عدة أشهر أخرى، تناقص التحميل الفيروسي إلى 6000 نسخة RNA/مل ومن ثم ثبت على ذلك ولكن أعداد CD4 تناقص إلى 150/ميكروليتر، عند ذلك تم إضافة عاملين آخرين للنظام العلاجي الوقائي من الأخماج الانتهازية، لسمه الحفظ، ظهرت لدى المريض قرحة فموية أوجب علاجها بما تحت ستايسيلات الزيموت، الميثونيمازول والتتراسيكلين من أجل الملوية البوابية (HP).

شخصاً بدأ التحميل الفيروسي عند المريض بالأزديا وتناقص CD4 حتى 40/ميكروليتر، وصف ثلاثة أدوية أخرى، عند هذا الوقت، كان يعطى 11 دواءً لإبطاء تطور المرض وتشدير أو الوقاية عن الأخماج الانتهازية.

26. لماذا أوقف الـ didanosine واستبدل بالـ Lamivudine عندما كان المريض يشتكي من ألم بطني؟ أي مجموعة دوائية تمثل هذه العوامل المضادة لـ HIV؟
27. ما هي المجموعة الدوائية الأخرى المتوفرة كمضادة لفيروسات الروتا لعلاجية خضع الـ HIV؟ هل المعالجة الفعالة التي قدمت لهذا المريض هي مثال لمعالجة ذات فعالية عالية مضادة لفيروسات الروتا (HAART)؟
28. ما هو نوع الدواء Indinavir؟ ما هي تأثيراته غير المرغوبة لشققة؟
29. ما هي الأدوية الوقائية التي كانت أكثر احتمالاً أن توصف عندما كان تناقص تعداد CD4 أقل من 200/ميكروليتر، وما هي الأخماج التي يجب الوقاية منها؟
30. ما هي الأدوية الأخرى التي كانت من الواجب إعطاؤها عندما تناقص تعداد CD4 أقل من 50/ميكروليتر، ولماذا يحتاج إليها.

31. الـ Indinavir هو مثبط بروتياز HIV ولا يمتلك تأثير هام على أنزيم التلسخ العكس. لاحظ ذلك أن الفسحة الأحادية البديلة بالتصديدين كيناز الفيروسي ليست فقط خاصة معينة لتفعيل الأسيتوكيند، ولكن أيضاً للمجموعة التي تنتمي إليها وتضم valaciclovir famciclovir. الجواب (B).
32. تحدث المشاكل المعوية فعالية الأدوية المضادة للفيروسات المستعملة عند مرضى إيجابية HIV، وقد أثبتت التقارير أن التهاب البنكرياس الحاد يحدث بالعديد من مثبطات أنزيم التلسخ العكس. ولكن الـ didanosine هو الدواء الأكثر احتمالاً أن يكن مسؤولاً، حيث أن أشيع تأثيراته غير المرغوبة هي التهاب البنكرياس المتعدد على الجرعة، وعوامل الخطورة الأخرى التي تشكل مضادات استقلاب تسببة تجاه الـ didanosine هي الأبدن المتطور، فرط شحوم الدم الثلاثية، والكحولية. الجواب (A).
33. يمتلك الـ foscarnet، Cidofovir، و الـ nevirapine فعالية قليلة تجاه فيروسات الروتا وهي تشكل مركبات غير مفيدة في النظام العلاجي الثلاثي المستعمل كمضاد لـ HIV. استعمال مثبط البروتياز الثاني (nelfinavir) لم يبدو أنه فعال مثل الأنظمة العلاجية التي تضم مثبطات من أنزيم التلسخ العكس وسوف يزيد من نسبة احتمال التداخلات الدوائية بنسبة كبيرة. تشمل بروتوكولات HAART القياسية دواء واحد من الـ NRTI من المجموعة A (Savudine, zidovudine) ودواءاً آخر من المجموعة B (Zalcitabine, lamivudine, didanosine). عندما يجب أن يوقف الـ didanosine، سوف يكون Zalcitabine الخيار الأفضل كبديل في هذه الحالة. الجواب (E).
34. إن التأثيرات غير المرغوبة للمضادة على الجرعة بشكل شائع وتضم تليف رئوي، عظام، اضطراب هضمي، والتأثيرات معطيات، وتعد التأثيرات السمية لـ ganciclovir المشاركة المزمنة من أدوية أخرى تثبط نفس النظام. الجواب (D).
35. إن عمل الـ RNA الفيروسي في الدم عند مريض الإيدز في هذه الحالة عالية جداً، ووحدة الإبرة هذه يجب اعتبارها حالة شديدة الخطورة. نحن أن الجرعات الكاملة من الزيدوفودين لمدة أربع أسابيع تمكث تأثيراً وقائياً. بفضل بل الحالات شديدة الخطورة تنحصر إلى أنظمة المشاركة العلاجية، الوقاية المثالية في هذه الحالة يجب أن تكون مشاركة الـ Zidovudine مع الـ Lamivudine (نظام أساسي). بعض الخبراء في هذا المجال يوصون بإضافة أخرى مثبط الروتياز (نظام توسيع). الجواب (E).
36. لقد كان الـ foscarnet و الـ ganciclovir من أكثر الأدوية شيوعاً لوقاية والعلاج من أخماج CMV عند المرضى القديسي المتابعة، يمتلك الـ foscarnet فعالية أيضاً ضد سلالات الحلأ البسيط التي لديها نقص أنزيم تصديدين كيناز، إن الـ Cidofovir شديد الفعالية في التهاب الشبكية بالـ CMV، ويمتلك فعالية جيدة ضد العديد

- من مثلات الحلأ البسيط بما فيها تلك المقاومة على *acyclovir*، الجواب (A).
7. قد تكون التفاعلات الدوائية شديدة عند المريض المصاب، حيث أن العديد من الأدوية الموصوفة قد تؤثر على الخصائص الحركية الفارماكولوجية للأدوية الأخرى. *Ribavirin*، شبيه بالوبسامين، يعمل كمعرض للعديد من السيروتونيمات (450) الكبدية. هذا التأثير قد يسبب ازدياداً تصفية العديد من الأدوية والتي منها *Indinavir*، مع تأثيرات سلبية على فعاليتها. إن *Cidofovir* هو الأكثر احتمالاً أن يحدث نقص التصفية الكلوية للأدوية الأخرى، لأن سميته الكلوية تعتمد على الجرعة، الجواب (C).
8. بشكل مشابه لـ *Zidovudine*، فإن *ganciclovir* هو مثبط لنقي العظام، وأكثر من 40% من المرضى المصابين بهذا الدواء كمال وحيد يظهر لديهم نقص الحبيبات أو نقص الصفيحات، عندما يوصف الدواء، معاً، فتكون نسبة حدوث لنقص الدم ونقص شديد في العدلات، قد يحتاج للعوامل المثبطة للمستعمرات (إذ أعطي كلا الدواءين معاً، لا تمتلك بقية الأدوية المثبطة تأثيرات سمية دموية هامة، الجواب (C).
9. إن ثلاثة من الأدوية المثبطة (Foscarnet، foscarnet، acyclovir) فعالة ضد فيروس الحلأ البسيط، لا يستقيم *Foscarnet* في الأخماج التناسلية (HSV-2) بسبب أن فعاليتها الفيروسية لم تثبت والدواء يهدد العديد من التأثيرات السمية، *Trifluridine* يستعمل موضعياً ولكن فقط في التهاب القرنية والتهنئة الفيروسي (HSV-1)، الجواب (A).
10. تشخيص الإصابة الأولى بالحلأ التناسلي على النضيق الموضعي لـ *acyclovir*، ولكن إعطائه الفعوي أو عن طريق الحقن خلال ضرورياً في حال تكرار المرض. إن المعالجة بالـ *acyclovir* بأي طريق إعطاء لا تستأصل الحلأ البسيط الكامن ولا تقضي من تكرار المرض، فطرح الدواء في حليب الإرضاع، على الرغم أنه لا توجد تقارير حول تأثيرات المشوغة عند الإنسان، إن *acyclovir* ذو فعالية مودة للطفرة، الجواب (D).
11. تشمل الفعالية المضادة للفيروسات لـ *Ribavirin* تثبيد RNA بوليميراز، تثبيد تركيب RNA و DNA، ويتداخل مع حفظية الفيروس، يستعمل *Ribavirin* في شكل زوائد استنشاقية في الأخماج التنفسية بالعميات الخطوية عند التدخ والأطفال المصابين بأمراض قلبية رئوية، الجواب (B).
12. تشمل التأثيرات غير المرغوبة الشائعة للآنتيرفيرون مضاعف، حمى، قشعريرة وآلام عضلية، وتشمل استجاباته التهاب الكبد C، و، ساركوما كابوزي وفيروس الغدوس الفيروسي، يمتلك *Lamivudine* فعالية قصافية عديمة يستعمل من الآنتيرفيرون الفع في معالجة التهاب الكبد B، قد يسبب الآنتيرفيرون أعراض عصبية، سوء وظيفة قلبية وتثبيد نقي عظام، الجواب (D).
13. يطرح *acyclovir* عن طريق الرشح الكبي والفران الأنفيوي الفعال الذي يثبث بالـ *Probencid*، التأثيرات السمية الكلوية تشمل بيلة دموية وبيلة بولية. تتركز هذه التأثيرات عند المرضى المصابين بالتعديف والمصابين سابقاً بسوء وظيفة الكلية، إن الإماعة الكافية ذات أهمية متساوية في حالة *Indinavir* حيث أنه يحمي كلي، إن أكثر من 780 من جرعة *Indinavir* تطرح عن طريق الاستقلاب الكبدية، الجواب (A).
14. إن *Osetamivir* و *zanamivir* (غير مدونة) من مثبطات التور أيمارز المنتج من قبل الأنفلونزا A و B، تمنع هذه الأدوية ترتيب (تشذيب *trimming*) حمض *Sialic* من البروتينات الفيروسية، مسجلة تلازمها والتعاقبها مع خلايا المضيف التي خلقت سابقاً، الجواب (C).
15. *Stavudine* مثبط لأنزيم التناسخ المعكوس النيكلوزيدي، يمتلك سمية قليلة دموية، ولكنه ذو سمية عصبية هامة، فيسبب اعتلال عصبية محيطية معتمد على الجرعة. تحدث المقاومة تجاهه عن طريق طفرات في المورثة *Pol* التي ترمز العديد من البروتينات بما فيها أنزيم التناسخ المعكوس، الجواب (B).
16. الشديرو الأرتي لهذا المرض، كان بإعطاء مضيق من مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس النيكلوزيدي (NRTIs). إن التثبيد الفعوي هو التأثير الرئيس غير المرغوب لـ *Zidovudine*، بينما اعتلال الأعصاب المحيطي والتهاب البكرياس من التظاهرات السمية الهامة لـ *didanosine*، إن الأعراض الضمنية مع ارتفاع الأميلاز كانت السبب في عدم متابعة *didanosine* واستبداله بمضيق أنزيم تناسخ معكوس نيكلوزيدي آخر (*Lamivudine*) في النظام العلاجي، انظر إلى جواب السؤال 3 أعلاه.
17. بالإضافة إلى NRTIs، فالجموعتان الهامتان من الأدوية المضادة للروتا فيروس المتوفرة تشمل مثبطات البروتينات ومثبطات أنزيم التناسخ المعكوس غير النيكلوزيدي (NNRTIs). معظم الهيئات الصحية ترمي معالجة المضادة لفيروس الروتا عند مرضى البسطة (السج) الذين لديهم تحمل الفيروس لـ RNA أعلى من 10,000 (بالد) نسخة/مل حتى إذا كانت تعداد خلية CD4 طبيعي، يفضل إشراك معالجة مضادة لفيروس الروتا عالي الفعالية مع أحد الأدوية من مجموعة مثبطات البروتينات مع مثاق من NRTIs، وبشكل محلي واحد من NNRTIs قد يشترك مع مثاق من NRTIs.
18. إن توفر القياسات الكمية لـ RNA الفيروسية قبل والعلاج، والمباشرة وبإقية التأثيرات الدوائية للدواء المضاد للفيروس، وحيد أن التعميل الفيروسي قد ازداد على الرغم من إعطاء مثاق من NRTIs، أنضمت مثبط البروتينات (*Indinavir*) إلى النظام العلاجي المضاد لـ HIV.

المساحة للحيوانات المتفرقة والمطهرات البولية/439

تتمثل التأثيرات حرو المرحلية في *dehiscence* (التي يمكن إغصاسها بالإماعة الكاملة).
في *dehiscence*، يتم إغصاس الحبوب من قبل *dehiscence* (التي يمكن إغصاسها بالإماعة الكاملة).

19. عندما يهبط تعداد CD4 أقل من 200/ميكروليتر، فإن هذا المريض، فقد بدأت العلاج الوقائية ضد العدوى الفطرية والبكتيرية، المضاعفات الفيروسية، بما فيها فيروس تيرتريزيم، سلفاميثوكسازول ومضاد طفيليات أوائل الـ 100، تشمل الأنظمة العلاجية الجديدة الزنادات dapsone، Pentamidine و Pyrimethamine، autovaquone، ديسمي بالوقاية البولية عن التوكسوبلاسموز، بشكل طبيعي، عندما يقل تعداد خلايا CD4 \leq 100/ميكروليتر عند مرضى الإيدز المبكر لتوسيع استخدام IgG، الجانيسيبي، Sulfamechoxazole و Trimethoprim، أيضاً وقائياً ضد التوكسوبلاسموز، بإستمرار عبر عدد خلايا CD4 \geq 100/ميكروليتر. يجب تجنب مضاعفات العدوى على الرغم من أن استعمال Clostridium أقراص، مما يجعل من الضرورة الحاجة إلى Fusiconazole و Flucanazole.
20. عندما يهبط عدد CD4 عنده مرض HIV أقل من 50/ميكروليتر، فهناك العديد من المستراتيجيات العلاجية، للوقاية الوقائية ضد التطورات داخل الخلية evism باستخدام Azidothymidine، Cytosine، Clotrimazole، فانتاوم العلاجي الموصى به هو Clazitrim مع etabumolol و Ribavirin، إذ يعطي Ganciclovir (Fosemet) والفيدي إ إن كان المرض ذو إصابة متوسطة لـ CMV، عالياً جداً حيث أثيرت التحذيرات بكونه، مع ملاحظة أن العلاج عن مرضى الإيدز، يكون HAART فعالاً، في كثير من الأحيان، المعوي الفيروسي ضد CMV بدون علاج فيسي لـ CMV، أخيراً، إن تطور المرض عند هذا المريض الخاص ويرجع من احتمال الحاجة للعلاج الوقائي لمرض السمل أو للأورام الناجمة عن العدوى، المرضة الخاصة به.

50 **العوامل المضادة للجراثيم
المتداخلة والمطهرات البولية**

الأهداف:

بحسب أن تكون قادراً على:

- ، وصفن التأثيرات الضارة الجرثيم المستخدمة المعسيرة والسمية في metronidazole ، nifuroxime ، polymyxins ، وتحديد الـ nitrofurantoin ، nalidixic acid كمضهرات بولية ووصف تأثيرها السمية ، تمديد الخلية البنية كعضيات معينة للجهاز العصبي محاسبا مساهما ،

تعليم التعاضد والتآلف:

داده ها: $n = 50$ ، تغییر یافته.

| البيانات | النتائج |
|--|---------|
| عوامل يستعمل في تشييد النمو الجروموسي في الزواج وفي الحياة | متوسط |
| عوامل يستعمل في تشييد النضجيات الحقيقية في البيئة الحاضرة | متوسط |
| إشارات تشييد النضجيات الحقيقية الموجودة على الأدوات والملابس | متوسط |
| العوامل المؤثرة في النضجيات الحقيقية، المتعددة، لأغلب الأسر | متوسط |
| مقارنات الكون المثلثية مع المادة العضوية في المادور مع ممتلكات فعالية مضادة للزواج | متوسط |

عوامل مختلفة مضادة للجراثيم

A. Metronidazole

1. **الآليات:** الميترونيدازول هو من مشتقات الإيميدازول يمتلك فاعلية ضد الأولي والجراثيم. يضمنه للتفصيل الحيوي الإرجاعي في مجموعته الأروية بال Ferredoxin (الموجودة في الطفيليات اللا هوائية) ليشكل منتجات تفاعلية سامة خلوية تتداخل مع تركيب الحمض النووي.
2. **الحركات الفارماكولوجية:** هو دواء فعال عند يعطى من طريق الفم ويتوزع بشكل واسع في الأنسجة ويصل لمستويات في الجملة المسببة المركزية مشابه لمستوياته الدموية. يمكن أن يعطى الدواء أراضاً ورودياً وتتوفر منه مستحضرات ذات تطبيق موضعي. يتقلب إعراسه وجود الزيمات كبدية. وقد يعنح لإنقاص جرعته عند مرض سوء الوظيفة الكبدية.
3. **الاستعمال السوروي:** كعامل مضاد للجراثيم، يمتلك الميترونيدازول فعالية كبرى ضد نظائر الجراثيم والكليستريديا. وهو الدواء المختار في معالجة التهاب الكولون الغشائي الكاذب الناجم عن الطفيليات الضمنية وفعل في الأخماج اللا هوائية والأخماج الطفيلية المشتتة وفي خراجة الدماغ. يستعمل الميترونيدازول أيضاً في *Gardnerella Vaginalis* وفي النظام العلاجي المستخدم لاستئصال الطفيليات الباردة (HP) في القرحة المدية. وكذا، مضاد للأوالي، يعتبر الميترونيدازول الدواء المختار في معالجة التريكوموناس ومعالجة أخماج الزحار الأميبي المعوي وخراجة الكبد الأميبي.
4. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث تقيح عضوي، صمغ، وتلون وأغمقاق البول، وبشكل أكثر خطورة نقص الكريات البيض، دوار، وغث، يشمل التداخل الدوائي مع الميترونيدازول تفاعل شبيه بالديلميفيرام لدى مشاركته مع الإيثانول ويقوي التأثيرات المضادة للتشنج الكومبرونية، على الرغم من أنه ليس مضاد استطباب أثناء الحمل، ولكن يجب استعماله بحذر خلال الحمل.

B. Mupirocin

1. **الآليات:** إن Mupirocin هو مركب خضائي منتج من *ناتشورالز* لا يشابه مع أي من الأدوية المضادة للجراثيم. يؤثر على المكوّنات إيجابية الغرام ويثبط تركيب البروتين من خلال الارتباط بالتوصي مع *Isoeucyl- tRNA synthetase*.
2. **الحركات الفارماكولوجية والاستعمال السريري:** يستعمل موضعياً ولا يعطى. يستعمل استعماله في القضاء الناجمة عن المكوّنات المتفوية (بما فيها السلالات المقاومة على الميثاسيلين)، المكوّنات العقدية الحادة للدم، بيش، والمكوّنات العقدية الفقية. وتستعمل أيضاً داخل الأنف لاستئصال حملة المكوّنات المتفوية لدى المرضى والمطامع الطبي.
3. **السمية:** حكة موضعية مع إحساس بالحرق شائعة التفرغ، قد يسبب التهاب واحمرار والتهاب جلد تسمي.

C. Polymyxins

1. **الآليات:** البوليمكسين هو من عديدات الببتيدات الجراثيم سلبية الغرام. تتداخل هذه الأدوية مع مركب عديد المساريد الضمعي في الغشاء الخارجي للطفلية الذي هو أرضاً موقع لارتباط الكالسيوم. فتتبدل بنية الغشاء الدسم وتزداد نفوذية للجزيئات القطبية وينجم عن تبدلات عامة ملحوظة في استقطاب الخلية.
2. **الاستعمال السريري:** بسبب سمية البوليمكسين شأن تطبيقاته السريرية محدودة فقط للتطبيق الموضعي ضد الجراثيم السلبية الغرام المقاومة والتي تضم الاثريوباكتر والضميمات الزرق. قد تعطى هذه الأدوية أحياناً ضمن التجاويف الضخومة مثل المفاصل، الجنب، والبريتوان.
3. **السمية:** إذا تم امتصاصها إلى الدوائن الجهازية، فتحدث تأثيرات غير مرغوبة مثل سمية عصبية (تشوش حسي، دوار، غث) وحمض أنوبي كلوي حاد (بيلة دمعية، بيلة بروتينية، أحماض الأوت).

المضطربات البولية

هي أدوية تعطى من طريق الفم وتلوح بسرعة في البول وتثبط البولية الجرثومية. هذه الأدوية تقتصر إلى التأثيرات المضادة للجراثيم الجهازية ولكن ربما تكون سامة. توصف المضطربات البولية غالباً مع العوامل المحمصة للبول، وذلك لأن pH المنخفض هو ميثبط مستقل تنمو الجراثيم في البول.

A. Nitrofurantoin

1. **الآليات:** هذا الدواء فعال ضد العديد من العوامل الممرضة في المسيل (لكن ليس ضد المتطفلات والضميمات الزرق)، وتظهر المقاومة بهذه تجاهه. إن جرعة واحدة يومية من الدواء يمكن أن تنفي من تكرار الأخماج البولية. الدواء فعال عندما يعطى من طريق الفم ويظهر في البول عن طريق الرش والإفراز.

441/ نقصان اقتصاد الحوائط المفروقة والمطهرات اتوقية

يمكن أن يصل إلى مستويات سمية في الدم عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية، تشمل التأثيرات غير المرغوبة لا حدوث تخثر في مضمغ، اندفاعات جلدية، حساسية للضياء، اعتلال عصبي، وانحلال دم عند مرضى عوز خميرة G6PD.

B, Nalidixic Acid: هذا الدواء الكثرلوي يؤثر بيد العديد من المتعضيات سلبية الغرام (لكن ليس ضد التقلبات والعضيات الزرق) وبأنها قد تكون عن طريق التعويض أرتيبيط DNA جبراز، تظهر المقاومة تجاهه بسرعة، الدواء فعال ضموياً ويظهر في البول بشكل جزئي دون تبدل وجزء آخر يرتبط بالفلوكلورونيد، تشمل تأثيراته السمية تخثر في مضمغ وبيلة فلوكلورونية، اندفاع جلدي، حساسية للضياء اضطرابات بصرية وتقيع عصبي مركزي.

C, Methenamine: إن الـ methenamine مانديت وميوريت مأ محمضة للول يتجربها القوم العديد التركيب الضاد للجرانيم في pH أقل 5.5، هذه الأدوية عادة غير معالة ضد التقلبات وذلك بسبب أن تلك المتعضيات تفلون البول، تشكل مركبات غير قابلة للانحلال ما بين القوم العديد المتناميات، لذلك يجب عدم استعمال الـ نوالين معاً.

Disinfectants & Antiseptics: المعطرات المبيدة والمطهرات المثبطة

على الرغم من استعمال هذين المصطلحين بشكل متبدل، فالـ disinfectant هو مركب يستعمل لقتل المتعضيات الدقيقة في البيئة العامة، بينما الـ antiseptic هو مركب يستعمل لتسبب النمو الجرثومي في الزجاج وفي تماس سطوح الأئسجة الحية، لا يمتلك لأى من المعطرات المبيدة والمطهرات المثبطة سمية اصطلاحية، لذلك فإن استعمالها السريري محدود، غالباً ما تؤخر المعطرات المثبطة شفاء الجروح.

A, Ethanol (70-79%) و **Isopropanol**: ذات فعالية كمعطرات مثبطة الجهد كبريتا تبدل، خصائص الـ Formaldehyde، تبدل أيضاً خصائص بروتينات الجروم، هي شديدة التقرش لدى استعمالها موضعي، ولتقيا معطرات قاتلة للجرانيم تستعمل لتطهير الأدوات، **Acetic acid** (X) يستعمل في الضمادات الجراحية وله فعالية ضد الجرانيم سلبية الغرام، مثل الزوائف، عندما تستعمل في الإزواء (irrigation) البرلي وفي الأذن الخارجية، **Salicylic acid** و **undecylenic acid** يلهمان في معالجة أخماج الفطور الجلدية.

E, Halogens: صيغة اليود (Iodine tincture) فعال كمطهر للجهد السليم، على الرغم من أنه يسبب التهاب جلدي، فإنه يستعمل بشكل شائع في إعداد الجهد قبل أخذ عينات الدم، اليود المركب مع الـ بوفيدون (povidone-iodine) يستعمل بشكل واسع، خاصة في تطهير جداري قبل العمل الجراحي، ولكن التحاليل قد تتلوث بالجرانيم سلبية الغرام البوائية.

Hypochlorous acid: يشكك عندما يتحلل الكلورين **chlorine** في الماء وهو مضاد جرثومي، هذا بشكل أساس استعمال الكلورين والـ **hazone** في تنقية الماء، ترتبط المادة المسمية بالـ **thiourea** وبالتالي تمنع من تأثيراتها الضارة للجرانيم، تؤخذ عينة من الماء لتعديد الحاجة للكلورين (**chlorine demand**)، حيث أن قدرة ارتباط الكلورين بالمادة المسمية يجب أن تكون عالية قبل أن يتم قتل الجرانيم، إن العديد من مستحضرات الكلورين المستعملة لتنقية المياه لا تتعامل جميع الجرانيم أو الكسبات الأميبية.

Sodium hypochlorite هو مركب فعال موجود في المنظفات المنزلية، إن تحديد 10:1 يومى به من قبل مراكز الوقاية والمجطرة على المرضى (CDC) من أجل تطهير البقع الدموية التي ربما تحتوي على فيروس الإيدز أو التهاب الكبد B.

C, العوامل المؤكسدة: Hydrogen peroxide يمتلك تأثير مضاد جرثومي قصير الأمد حيث يحرق جزئياً الأكسجين، يستعمل هذا العامل لفصل ضموياً، وتنظيف الجروح، وتطهير العنيتات الماسكة، **potassium permanganate** عامل مبيد للجرانيم فعال ولكنه يحدث بقع بنية ثابتة على الجلد والأعضاء.

D, المعادن الثقيلة: Mercury والفضة **Silver** ترتبب البزوتينات وتعمل مجموعات الصلثوبديل الأثرية وتكتيا نادر ما تستعمل بسبب سميته، الزئبق العضوي مثل **thimerosal** تسميات غالباً تناعلات فريد حساسية ولكن لا تزال هذه المستحضرات تستعمل كمواد حافظة للقاحات، ومضادات التسموم، والصلب الشاعية، **Nitrofurantoin** مطهر ضعيف ويتركه يتج مبرنة حمراء لامة على الأئسجة، استعمال في الحاصبي **Silver nitrate** لوقاية من الإصابة العينية للمكورات الشبة لدى الوليد، ولكن استبدال بالفضات ذات التشبيك الموضعي، **Silver sulfadiazine** (سلفايدازين) استعمال لتقاس المستحضرات الجرثومية في الحروق.

E. **Chlorinated phenols**: بسبب سمية الفينول ذاته يستعمل فقط كـ مظهر للأجسام الشامدة، مزيج من المشتقات الفينولية استعملت كمطهرة ولكنها تحدث تفرؤش يفسد. **Hexachlorophene** استعمل بشكل واسع في الفرك والتطهير الجراحي الروتيني وفي الصوابين الزيتية الروائح الكوبية، حيث يشكل دسبسات مضادة للجراثيم على الجلد، متقماً من المجموعات الجروتومية التي تدبش فيه، يمكن أن يؤدي تكرار تطبيقه على جلد الرضيع إلى امتصاص الدواء مما يؤدي لتكسب في المادة البيضاء للجلدة العصبية المركزية. قد تحتوي الصوابين المطهرة أيضاً على مركبات فينولية مكتورة أخرى مثل **chlorhexidine** و **triclocarban**، والكلور هيكسامين فعال بشكل رئيس ضد الميكروبات ايجابية الغرام ويستعمل في المشاية عموماً كحالات الفرك والتطهير الروتينية ولتنظيف الجلد، قد تسبب جميع الصوابين المطهرة تحسس وتدمس خصائصه. **Quaternary** (أما بنزين هكساكلوريد) يستعمل كعلاجة الإصانية الغازية بالمثل "دوس" أو القمل وأيضاً كدبش حشري في الزراعة، يمكن أن يمتص هذا الدواء عبر الجلد، لذلك إذا طبقت مقادير كبيرة منه، فقد تحدث تأثيرات سمية تشمل اضطرابات دموية واختلاجات.

F. **Cationic surfactants**، تستعمل **Benzalkonium chloride** و **Cetylpyridinium chloride** كمطهرات للأوت الجراحة والسقوط مثل الأرض و سطوح المقاعد، وحيث أنها فعالة ضد بياضية الجراثيم والقطور وليست مخترشة، فهي تستعمل أيضاً كمطهرات. ولكن عندما تطبق على الجلد، فإن تأثيرها المضاد للجراثيم يتماثل بالصوابين والمواد عديدة التكافؤ. لقد أوصت مراكز السيطرة على المرض (CDC) بأن بنزاكلونيوم كلوريد ومواد رباغية مشابهة يجب أن لا تستعمل كمطهرات بسبب الجائحات الجروتومية التي تسببت عن نمو جراثيم سلبية الغرام (مثل العصيات الزرق) في مثل هذه المحاليل المطهرة.

قائمة الأدوية

الأدوية التالية هي عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، بسبب شلم الأدوية الموصلة بالتبسيط، ويجب معرفة ميزات المتغيرات الرئيسية بشكل كاف، لتمييزها عن الأدوية الألبدة وعن بعضها البعض.

| اسم المجموعة | الدواء الرئيسي | مشتقات رئيسية |
|------------------------------------|-----------------------------------|---|
| مضادات الجراثيم المارقة | | |
| Nitroimidazole | Metronidazole | |
| Pseudomonic acid | Noproc | |
| Basic peptides | Polymyxins | Polymyxin |
| مطهرات السبل البولي | Quaternary | Quaternary |
| Monomamine | Monomamine | Monomamine |
| Nitrofurans | Nitrofurans | |
| المطهرات المبيدة والقاتلة للجراثيم | | |
| Alcohols, aldehydes acids | Ethanol, formaldehyde acetic acid | Isopropanol, glutaraldehyde, Salicylic acid |
| Halogens | Iodine | Povidone-iodine, halazone, sodium hypochlorite (مشتق منزلي) |
| المعادن الثقيلة | Silver nitrate, mercury iodide | Silver sulfadiazine, silver nitrate, thimerosal |
| الفينولات المتكورة | Hexachlorophene | Triclocarban, chlorhexidine |
| Cationic surfactants | Benzalkonium chloride | Cetylpyridinium chloride |

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات التالية أو العبارات غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مسمات للعبارة، اختر جواباً واحداً فقط أو مسمات للعبارة حيث يكون الأفضل في كل مرة.

- إن الخنج الناتج عن العصيات سلبية الغرام يحدث عندما يستعمل هذا الدواء كمطهر جلدي.
 A) Acetic acid
 B) Benzalkonium chloride
 C) Hexachlorophene

العيارات (2-3) : امرأة شابة أحضرت إلى المستشفى بحدثة إسهال دائم ينتهي بشعير منذ يومين. انتشر الألم إلى الربع السفلي الأيمن وترافق مع شحان وإقياء وحمى. كان ضغطها الشرياني 90/60 ملم زئبق، والنبض 120/دقيقة والحرارة 40°C. بيدي يثنيت حالية مع ألم منتشر بالحنك. تضمنت قيعها المخبرية الأتي: $wbc = 20,000$ /ميكروليتر، كرياتينين = 1.5 ملغ/دل، بإجراء صورة شعاعية للطنن تم وضع تشخيص بدئي على أنه إلتان بطني. من المحتمل أن تكون ناجمة عن التهاب أعضاء. بعد إرسال العينات المناسبة للمختبر لإجراء الزرع، تم قبول المريض بالمشفى وبدء بمعالجة مضادة للجراثيم بإعطاء الأميسيسين والجنتاميسين وريدياً.

2. فيما يتعلق بمعالجة هذه المريضة، أي من العيارات التالية أكثر ملاءمة

- (A) الزرع ليس مفيداً لأنه من المحتمل وجود خلع مضطرب
(B) تكوين الدم بطرقه شام سوف يحدد بشكل إيجابي المتسبب التوهمية المسؤولة عن الإلتان
(C) يجب أن يتضمن نظامي العلاجى بالعصارات دواء ذو فعالية مضادة للتهابات
(D) إن الملاحظة التجريبية للتحقق البطني بعصارات الجراثيم يجب دائماً أن تشمل الجيل الثالث من السيفالوسبورينات

(E) إن مشاركة الأميسيسين مع الجنتاميسين تزداد بفعالية جيدة لجميع العوامل المرضية المحتملة إذا تم تعديل النظام العلاجي لدى هذا المريض حيث أصبح يشتبه الميثرونيمازول

- (A) يجب مراقبة المريض من أجل إمكانية إصابته بداء الشبهات
(B) يجب استثناء الجنتاميسين من النظام العلاجي
(C) يجب استثناء الميثرونيمازول وريدياً
(D) يجب استثناء الأميسيسين من النظام العلاجي
(E) التغطية سوف تشمل المكورات العنقودية المقاومة على الميثاميسين
أي من المركبات التالية تستخدم في معالجة الجرب والقرح؟
(A) Lindane
(B) Mupirocin
(C) Nitrofurazone
(D) Polymyxin D
(E) Silver sulfadiazine

تستخدم أملاح Metenamine كمطهرات وائية، والصمغ لها ذات فائدة كبيرة كمضادة للجراثيم الجهازية هو أنها

- (A) لا تعتمد على الدوران الجهازي بعد تناولها الفموي
(B) تستقلب بسرعة بالأستريبات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(C) تتحول إلى الفورم الفعول تحت تأثير البول المخفف
(D) ركائز من أجل الإفراز الأنسوي الفاعل
(E) أكثر من 90٪ منها يبروهيدروجينيتات شللتها

أي من العيارات التالية حول تأثيرات العوامل المضادة للجراثيم أقل صحة؟

- (A) يؤثر الريلي ميكسين كمطهر بسبب اضطراب بيئة شدة الخلية الجرثومية
(B) تظهر المقاومة تجاه التترهولانتين بسرعة، وهناك مقاومة متزايدة مع المستعمرات
(C) يمتلك حديد الساليسيليك فعالية مفيدة كمطهر فطري جلدي عند استخدامه موضعياً
(D) يمكن الوقاية من الإصابة البنية بالمكورات البنية عند الوليد بمنتجات الفضة
(E) يشتمل *metronidazole* على *metronidazole* و *metronidazole*

أي من المعلومات التالية تدل على شفاء الجرب؟

- (A) Cetylpyridinium chloride
(B) Chlorhexidine
(C) Hexachlorophene
(D) Iodine
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

رجل عمره 22 عاماً مصاب بالسلطان البطني يجب أن يعالج بالـ Cefixime وسوف يحتاج لدواء آخر لمعظم نقطة لاحتلال وجود التهاب حطيل ناجم عن *Chlamydia trachomatis*. أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تكون فعالة في التهاب الحطيل وفير المكورات ثقبية؟

- (A) Azithromycin
(B) Ciprofloxacin

Erythromycin (C)
Nitrofurantoin (D)
Tetracycline (E)

9. مريض مصاب بالإيدز لديه ارتفاع شديد في RNA الفيروسي، عندما كان الدم يسحب من المريض سقط السرنك عرضياً على الأرض مكوناً إياهاء التي صنعت من مادة تنفذ إليها السوائل. الطريقة الأمثل لمعالجة هذه الحالة

- (A) استبدال تام لذلك الجزء الملوث من الأرضية
(B) تنظيف الأرض بالماء والصابون
(C) تشميع وختم الثغرة وإزالة التلوث باستعمال إيثانول أكسيد
(D) تنظيف الأرض بـ 10٪ من محلول الكلورين المنزلي المجهز
(E) تعديل الدم المراقق باستخدام برمنغنات البوتاسيوم

توجيهات (المباريات 16-10): تتبع هذه الأسئلة المتناسقة في هذا القسم والمؤلفة من قائمة عن الأحرف بعدة عبارات مرفقة، لكل عبارة مرفقة، اختر جزءاً واحداً فقط، حيث يكون الأقرب إليها. يمكن اختيار كل حرف مرة، أو أكثر أو لا يتم اختياره مطلقاً.

Benzalkonium chloride (A)
Chlorhexidine (B)
Formaldehyde (C)
Halazone (D)
Hexachlorophene (E)
Methenamine (F)
Metronidazole (G)
Nalidixic acid (H)
Nitrofurantoin (I)
Polymyxin D (J)
Salicylic acid (K)

10. يستعمل هذا المركب على شكل أقراص، لتعقيم مياه الشرب، في حال وجود كمية كبيرة من المواد العضوية، فقد لا يتم استئصال الكائنات الأدمية.
11. يمتلك هذا العامل فعالية ضد الجراثيم سفلية التبرام الخاصة للجهاز البولي، ولكن المفاومة قد تظهر خلال كورس العلاج، وهناك مقاومة متصالبة مع CHLORAMPHENICOL. لا يمتلك الدواء تأثير مضاد للجراثيم الجهازية.
12. الاستعمال البولي للثينول يتجه منه قسماً على الجلد لها تأثير سبط للجراثيم، قد يمتص المركب ويسبب آثاراً عصبية عند الإفراط في استخدامه عندما يستعمل كمضاد للسكتات القلبية.
13. الاعتلالات العصبية أكثر احتمالاً أن تحدث باستخدام هذا العامل عندما يستعمل عند مرضى سوء التغذية الكبدية، قد يسبب الدواء أضراراً دم حادة عند مرضى غش Q&P.
14. يدخل هذا المركب بشكل شائع في تركيب الصوابين المستعملة كمطهرات وإجراءات التنظيف الجراحي، وهذا المركب يمتلك فعالية ضد البكتيريا والفيروسات.
15. كمنزول بولي، هذا العامل غير فعال في معالجة أخماج المسيل البولي الناجمة عن الفطريات، قد يحدث تعاكس شاذي إذا استعمل هذا الدواء بشكل متواكب مع المضادات.
16. تناول الإيثانول مع هذا الدواء سوف يسبب شقيان، إقياء، غثض بطني، فرح، صداع لدى بعض المرضى.

توجيهات (المباريات 17-20): تتبع هذه القائمة التوجيهية بواسطة مناقشة، دون اختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم قد ن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

امرأة عمرها 41 عاماً، بعد عودتها من رحلة إلى مكسيكو، وهي مقيمة في New York أصبحت بإسعال منذ حوالي أسبوع تم تشخيصه خطأً، لا تشعير بأنها مصابة بمرض جديد لمدة أربع أشهر لا حقة، ولكنها عندما عودت من رحلة أصبحت شديدة الألم مع حمى (بدون أعراض معوية). لم يكن هناك قصة برفان، حساسية مرارة أو التهاب كبدي، ولكن كان يشك بوجود التهاب حاد في الطرقت الصدرية، تم قبول المريضة في المستشفى لتثبيت بقاء الطرقت الصدرية شديدة بإجراء تنوير منطري منطري (oral cholecystogram).
بعد الدراسات الشعاعية، حدث الإنسداد ثنائي. تم إحالة المريضة إلى معهد آخر وعولجت بشكل نهائي بالتهنوتيميازول.

أعمى بلن والجنتاميسين: يعارض وجود كبدية أو التهاب فم في هند أوي جلد مع خراجات كبدية، فهنا بعد كانت الاشارات الضمنية لضعف الأضيق الجيني، ويؤجرء سكران 50000 للشب والتهلل لنج وجود الخراجات، بناء على هذه الملاحظات تم إيقاف الجنتاميسين والأعمى بلن.

- البولي، وقد تحدث مقاومة متصالبة. قد تخفّض مشتقات الكيتوليون من عبء الاختلاج عند الأشخاص المستعدين لذلك. الجواب (H).
12. إن تكرار حمام الولادة بـ *hexachlorophene* للوقاية من مستعمرات الميكروبات المنقولة قد يسمح بحدوث امتصاص جهازي، الذي يؤدي إلى تأثيرات عصبية (مثل تنكس المادة البيضاء، الإسفنجي الشكل). الجواب (E).
13. تحدث تفاعلات انحلال الدم الحاد عند مرضى غرض *G6PD* عند استعمال أدوية ذات تأثير مؤكسد والتي تشمل مضادات الملاريا، ناليفيكسيك أسيد، السلفاميدات، والنيتروفوران. قد يحدث انحلال عصبى متعدد شديد مع تنكس العصب الحسي والحركي واستعمال النيتروفوران. هذه التفاعلات أكثر احتمالاً أن تحدث عند مرضى سوء وظيفة الكلية. الجواب (I).
14. الكلورهكسين هو يهوفاتيد يحدث اضطراب في الأغشية السيترولاسمية خاصة للجراثيم إيجابية الغرام. هذا العامل أقل فعالية ضد الزوائف والفشارية. الاستعمالات بالشفاى تضم غسل الأيدي، تنظيف الجروح، وتضميد الجلد المهيئ للعمل الجراحي. الجواب (B).
15. إن فعالية الـ *metenamine* كمطهر بولي تتجهم بشكل رئيس عن تحور الفورم ألدهيد في pH حامض. السلفاميدات قد تشكل مركبات غير متعلقة مع الفورم ألدهيد ينجم عنها تراكس شاذي. إن المقلبات تتلون البول وبالتالي تمنع من تحور الفورم ألدهيد. الجواب (F).
16. يشيط الميثرونيدازول ألدهيد ديهيدروجيناز قد يسبب تفاعل شبيه بالديسلفرام عند المرضى الذين يتناولون مشروبات كحولية أثناء تناول الدواء. الجواب (G).
17. الأسباب الشائعة لإسهال المسافرين هي أخماج ناجمة عن الكولونيات الجرثومية والفيروسات. غالبية هذه الأخماج تحدث نفسها، وعادة ما يكفي إعاضة السوائل والشوارد. الصادات (مثل دوكسي سيكلين، *TMP-SMX*) تفيد كموامل وقائية ضد مثل هذه المتعضيات ولكن غير فعالة في الأخماج الهضمية الناجمة عن الفيروسات، وفعاليتها قليلة ضد الأولي الهضمية.
18. لقد تم شمل الأمبيسلين والجنتاميسين في النظام العلاجي على أساس احتمال وجود إصابة جرثومية في التهاب طرق الصفراوية الحاد، الذي وضع كشخيص سريري بدئي. ليس هناك دواء فعال ضد خمج الأميبي، سوف يغطي الأمبيسلين الميكروبات العقدية (بما فيها الميكروبات العوية) وبعض متعضيات معوية سلبية الغرام، والجنتاميسين فعال ضد المتعضيات سلبية الغرام الهوائية، لا يوجد دواء فعال بشكل جيد ضد اللاهوائيات سلبية الغرام، والجراثيم اللاهوائية هي السبب الرئيس لخراج الكبد الجرثومي.
19. أدى تأكيد التشخيص بالداء الأميبي لتعديل العلاج إلى الميثرونيدازول، الذي يمتلك فعالية في غالبية الحالات الداء الأميبي خارج المعدة، التتراسيكلين الفموي هو مثبّط للجراثيم التي ترافق *المشعور* التسميحي في الأمعاء.
20. *dioxanide furate* Iodoquinol ليس فعالاً في داء الأميبي المعوي الشديد أو في خراج الكبد الأميبي. تستعمل هذه الأدوية في الداء الأميبي المعوي غير العرضي، لمعالجة الخمج الحالي في الأمعاء، والاستئصال الكلي للأوالي للوقاية من تكرار المرض (انظر تفصيل 53).

الاستعمال السريري للصادات 51

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين الخطوات التي يجب أن تتخذ قبل البدء بالمعالجة التجريبية المضادة للجراثيم.
- وصف أهمية اختبار التحسس وتحليل مستويات الدواء المصلية أو مصلية المهد الجرثومي في المعالجة الكيميائية المضادة للجراثيم.
- تحديد الأدوية المضادة للجراثيم التي تحتاج تعديلات رئيسية في الجرعة لدى تبدل الوظيفة الكلوية أو الكبدية، أو عندما يستعمل التحاليل.
- تدوين أسباب مشاركة الأدوية المضادة للجراثيم والآليات المحتملة للتداخلات الدوائية.
- وصف الأسس المستندة في المعالجة الوقائية بمضادات الجراثيم وإعطاء أمثلة عن الاستعمال الشائع في الوقاية الجراحية وغير الجراحية.

تعلم التعاريف التالية

الجدول 51-1، تعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|--|---|
| المعالجة الوقائية بالصادات | استعمال أدوية الصادات لإنعاش عظمية الإنسان |
| المعالجة الدوائية بمشاركة الصادات | استعمال اثنان أو أكثر من الأدوية معاً لتزيد من فعاليتها أكثر من استعمال كل دواء بشكل منفرد |
| المعالجة التجريبية (الافتراضية) بالصادات | البدء بالمعالجة الدوائية قبل تحديد نوعية العامل المعرض |
| التركيز النشط الأدنى (MIC) | تقدير حساسية العوامل الممرضة تجاه الدواء من أجل مقارنتها مع المستويات المعوية أو المنجية المتوقعة |
| اختبار الحساسية | طرق مخبرية تستعمل لتقدير حساسية العامل المعرض للمزول تجاه الصادات |

المفاهيم

- المطابق الإرشادية في المعالجة بالصادات: المعالجة التجريبية بالصادات هي معالجة تبدأ قبل تحديد نوعية العامل المعرض بناء على فرضية وجود الإنسان الذي يتطلب العلاج الدوائي مباشرة. قبل البدء بمثل هذه المعالجة، فمن الممارسة وضع تشخيص سريري للفحص الجرثومي، الحصول على عينات للتحليل المخبري، وضع تشخيص بيولوجي حيوي، التقرير فيها إذا كانت المعالجة تسبق نتائج الاختبارات المخبرية، وأخيراً اختبار الدواء أو الأدوية الماثلية، تعطى الدراسات التي يتم نشرها سنوياً قوائم جديدة بأدوية الصادات المفضلة من أجل العوامل الممرضة المحددة، تزداد مثل هذه القوائم بعمرش مفيد للمعالجة التجريبية مبنيًا على تشخيص بيولوجي حيوي افتراضي، جدول 51-2 بين الأدوية الحالية المفضلة والعوامل البسيلة من أجل العوامل الممرضة الشائعة المفضلة.
- أسس المعالجة بالصادات: إن المعالجة بالصادات لأغراض الشدة يجب أن تتبع المبادئ التالية:
 - اختبار التحسس: إن نتائج اختبار التحسس يتم معيها لتقدير حساسية الدواء تجاه العامل المعرض، تبدأ هذه النتائج بالتركيز النشط الأدنى.

الجدول 51-2: أمثلة عن المعالجة التحديدية للعدوى الناتجة عن الأمراض البولية العيوية.

| العامل الممرض | الادوية المقابلة | الادوية البديلة |
|---|--|--|
| المكورات ايجابية الغرام المكورات الزرقية | بنسلين G، أمبيسلين (2) تحسسين، غمير ذلك الفانكوسين + الريفامبين | سيفالوسبورين، فلوروكنولون، مأكروليد |
| المكورات الخفية (التيبة) المكورات المتعدية (الفرقة للينسطين) | بنسلين G، أمبيسلين البينسلين القوام على الينسطين | ميثافلوسبورين، مأكروليد سيفالوسبورين، فانكوسين، مأكروليد |
| المكورات المتعدية (المقاومة على الينسطين) | فانكوسين | * VRSA linearolid: SMDX-TMP أو سيفوتغرامين |
| المكورات المئوية الهوائية المكورات سلبية الغرام المكورات البنية | بنسلين G + فنتاميسين سيفالوسبورين، فلوروكنولون SMZ-TMP | فانكوسين + فنتاميسين أمينوغليكوزيد، بنسلين واسع الطيف |
| الشفلا والسالمونيلا | فلوروكنولون | SMX-TMP، أمبيسلين، الجيل الثالث من السيفالوسبورين |
| التريشيتا، سبتروبيكتا الشاربية | SMZ-TMP، imipenem الفلوريكنولون | بنسلين واسع الطيف، أمينوغليكوزيد |
| المستعمرات | ميفلوكونيسيم، أو جيسل ثبات حسن السيفالوسبورين | SMZ-TMP، كبريتا ميفلوكول |
| المسببات الزرق | أمينوغليكوزيد، بنسلين واسع الطيف | imipenem, Aztreonam, Cefazolin |
| المسببات (تقسمة) الجرثومية البنية | ميترونيدينول، كلفاندامين | imipenem، سيفوتغرامين، ميفلوكول، كلوريفينكول، أمبيسلين، سلفام |
| متفرقات | مأكروليد أو فلوروكنولون | دوكسيس مينك |
| العدوى البولية | | |
| العدوى الشاحبة | بنسلين G | الريفامبين، تتراسيكلين |

* VRSA المكورات المتعدية المقاومة على الفانكوسين

- (MICs) مقارنة مع المستويات المئوية أو التدرجية المتوقعة، الطور الثاني الأكثر شيوعاً لاختبار التحسس هما الانتشار القرصي (Kirby-bauer) وتعديد broth. بعض النتائج التجريبية (مثل المكورات البنية، المكورات المئوية، المستعمرات الخفية) يمكن أن تتبادل الاختيار المفضل المتأخر، حيث أن نماذج التحسس تكون متطابقة لكل السلالات ما عدا الفرقة المتأخر.
- تركيز الدواء في الدم: قد يكون من الملائم قياس تركيز الدواء في الدم عندما تستعمل عوامل ذات هامش علاجي ضيق (مثل الأمينوغليكوزيد، الفانكوسين) وعندما تكون الاستجابة السريرية قليلة تعام النظام العلاجي الدوائي.
- المعايير الفعلية للتعديد الجرثومي: في بعض الأشخاص حيث أن دفاعات الجسم قد تساهم في الشفاء بشكل قليل، فإن المعايير المصلية للتعديد الجرثومي يمكن أن تؤكد الاختيار الملائم للدواء والجرعة. مصل ذو تعديد تسلسلي وبعض مع كميات الجينية من العامل الممرض المأخوذ من المريض، إن القتل في تعديد 1:8 عموماً يعتبر مقبلاً.
- طريق القضاء: التخلص الطرق الحالية في معالجة غالبية الحالات الإنتانية الجرثومية الخطيرة، الكوريفينكول، الفلوروكنولونات، SMX-TMP قد تكون فعالة من طريق الفم.
- مراقبة الاستجابة العلاجية: يجب مراقبة الاستجابة العلاجية في المراقبة الدوائية، سميرية وبيولوجية حيوياً (مختبرياً) كشدة تطور المقاومة أو منع أيضاً، تعتمد مدة المراقبة الدوائية على العامل الممرض (كروبي علاجي محتمل في أخماج الفطور والمفطورة)، ويمكن الإلتزام (مثل التهاب الشفاه، ذات النظم والتقي، تتطلب معالجة مواءمة أطول) وعند مرض خطير للمناعة.
- الفضل السريري في المراقبة بالعصائد: يمكن أن تنجم عدم كفاية الجواب السريري أو التطوري من أخطاء في اختبارات المظهر، مشاكل في الدواء.

2. 結論

ما
ت
ن
م

31
 32
 33
 34
 35

100

7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530

.3

طريق

4. التداخلات الدوائية: تحدث التداخلات أحياناً بين مضادات الجراثيم والأدوية الأخرى (انظر الفصل 61). تشمل التداخلات التي تبرز أهمية الكيتوزول الألامينية عندما تعطى الأيتوفونكازوليدات مع مضادات العزود، الكيتامين، أو الميترونيدازول. إن العديد من الأدوية التي تتداخل مع السيفالوسبورينات تقوم على المنافسة على الارتباط ببروتينات البلازما وتشمل هيدوكسيد السديم الشديداً بالمقارنة بوقتاً وتوافراً قصص الأيتوفونكازول. ومن بين هذه الأدوية warfarin. يحدث تفاعل شبيه بالديسلفورام لدى تناول الأيتانول مع الكيتوزوليدات. ومن بين الأدوية مع TMP-SMZ تفاعل مع العديد من السيفالوسبورينات (انظر الفصل 43). يفسد الأيتوفونكازول الاستقلاب الكبدي للعديد من الأدوية مثل: isodone, nifedipine, phenytoin, quinidine, theophylline, clozapine, warfarin. تشمل مضادات التطور الألامينية (مثل الكيتوزوليدات) استقلاب الكافيين، الكاربامازول، والميترونيدازول. مضادات HMG-CoA (مثال، موانع الحمل الفعوية، الفينيتوين، سيدينايل، الفيراباميل، والزوفوبريد، ال Rifampin) مع معرضة لتأثيرات الكبدية الممنوعة عن استقلاب الدواء وتتوقف من تأثيرات الديوكسين، الكيتوزوليدات، موانع الحمل الفعوية، البيرونيونول، الكيتامين، والكيتوزوليدات.

D. المشاركة الدوائية للمصادر: قد يستلزم الفائدة المتعددة بالمصادر في الحالات المبينة التالية:

1. **الحالات الاستثنائية:** في الأخماج الشديدة (خاصة إثنان الدم، التهاب السحايا)، يلجأ إلى المشاركة بالصادات بشكل فرط لتثبيط جميع العوامل المسببة للحساسية.
2. **تأخير العلاج:** يستهدف العداد في الحالات التي تظهر فيها المقاومة بسرعة وتضعف فورمة الشفاء. لهذا السبب الدوائية الدوائية تعتبر ذات أهمية خاصة في معالجة المل.
3. **الأخماج المحتملة:** قد تكون مشاركة متعضيات متعددة مسؤولة عن بعض الأخماج. مثل ذلك إثنائات البروتياز التي يمكن أن تدمر عن عوامل مسببة (مثل اللاريفات والوكريات) في مقابل التهاب المشاركة الدوائية (تثبيط المناعة). في الأخماج الجلدية غالباً ما تجم عن جراثيم مختلطة: فطور وفيروسات.
4. **تحقيق التحريات مستندة:** إلى استعمال الدوائية عند علاج المرض معين قد ينجم عن تأثير أكبر من استخدام دواء واحد. مثال ذلك استعمال الصلبيون عن المتجانسين في علاج الشفط بالمكورات العنقودية - استعمال التيمبلين الواسع الطيف عن الأمونوليبيكويزيدات في أخماج العصبيات الطرفية ومشاركة استعمال TM-PM في التلموسرين في التهاب السحايا البكتيرية.
5. **استخدام مصطلح التأثيرات الجيدة للجرء:** فإن نتاجت مشاركة صابون قد تكون ليس ذات أهمية، سائدية، قوية، أو مفسدة (انظر الفصل 6). هذه مميزات تأثيراتها قد تكون أكثر وضوحاً في الزواج مما هي في المتبولات السريوية، بعض الأليات هنا يمكن اعتبارها ذات نتائج سائدية.
6. **المصالح السليبية:** قد تشبه الأدوية المشتركة أثن أو أكثر من دوائيات السليبي الاستقلالي. مثال ذلك التري ميونيوم السليمونيكوسترول (TMP-SMZ) تعصب - دوائيات مختلفة في شكل حصص تراميديروبيك.
7. **مضامير الأخراجات المحملة للدواء:** *treosolam, clonidine, acid* - جميعها تشبه السليبيات وغالباً ما تشارك مع أدوية الينالكام الحاصية مع السليبيات.
8. **تحريض النشاط الدواء:** شذراء توكوية السليمونيكوسترول بعض فح من جرثيم معينة للمصادات المشعة لعداء الخلية (مثل الميتالكام) يعتقد أنها تمتلك بعض التأثيرات السائدية.
9. **المعالجة الوقائية بالصادات:** يمكن تخفيض المبدئين العامة لمعالجة الوقائية بالصادات بالآتي: (1) يجب أن توجد الوقاية دائماً بناء على وجود مرض معين، (2) يجب عدم تناول الوقاية خلال فترة استعمال الدواء، (3) يجب أن تستعمل الوقاية الزوقية لمدة محصورة، (4) يجب استعمال جرعات علاجية تقليدية، و (5) يجب استعمال الوقاية الوقائية فقط في حالات التاك من الفعالية الدوائية.
10. **بين الجدول 1-1:** ملخص عن حالات الإصابة غير الجرثومية الشائعة حيث تكون الوقاية باستعمال الصادات المنظمة. الوقاية غير الجراحية، ذكرت في الفصول الأولى والتي تضم الوقاية من بعض الحمة الضخمة الضخمة الضخمة وأخماج HIV، اللانفوزات، المكورات السليبية، وأثن الرئة عن بعض الأحيان تكون أقل فعالية باستعمال الصادات تستندة على خروج العدسات الجرثومية والبشرية والتهاب القصبات المزمنة، وعلى المرض ينقص الكريات البيض الشديد غالباً معالجة فائقة بالصادات.

يجب أن يحدد الاستمطار الوقائي المصادرات بعد العمل الجراحي حيث يشمل الإجراءات التي تتوافق بإتقان أكثر من 75% في الحالات غير المعالجة في الظروف المشابهة. يجب أن تتضمن الوقائية المبادئ المبنية على سلامة، بأختيار الدواء بناء على المتعضية الخاصة الأكثر احتمالاً وبمبدأ العلاج تقتل هذا الجراثيم.

المراجع:

| الجدول 4-51 أمثلة من الوقاية بالمضادات للحالات غير الجراحية مع فعالية مثبتة. | | | |
|--|--|---|--|
| المرض المراد الوقاية منه | الحالات التي تستخدم فيها الوقاية | الأدوية | تعليق |
| التهاب الشفاف | الجراحات القيحية أو السنية عند مرضى ذوي الخطورة العالية* | أموكسيسيلين (فموي) أو أميسيدلين (وريدي) | لا يحتاج شرط التحسس من البنسلين بمطابق كليدايميسين (فموي) أو الفانكوميسين (وريدي). |
| الحمل التناسلي | الأغصان المتكررة (أكثر من 4 مرات سنة) | الاسيفلوكسير | فعالية ممتازة |
| التهاب الأذن الوسطى | التهاب الأذن المتكرر | Ceftriaxone, cefixime | Ciprofloxacin and ofloxacin هي علاجات بديلة |
| التعصب الالتهابي | قصة حمى وثوبية أو مرض قلبي وثلي | بنزاترين بنسلين، G | فعالية ممتازة |
| أشخاص السيل البولي | التهاب الأذن المتكرر | SMZ-TMP | شكل بديل، عالم كل ضخمة |

* تشمل عوامل الخطورة المسامات القلبية الصغرية، تشوهات قلبية خلقية، التهاب شفاف سابق، سوء وظيفة كسامة وثوبية، وهبوط الدم التاجي مع قصور دسامي.

ويستمر خلال العملية. إن الجيل الأول من السيفالوسبورينات (مثل cefazolin) غالباً ما يتشاور إذ cefoxitin و cefotaxime الذي يستعمل عند مرضى الجراحة الذين لديهم خطورة الإصابة بالجراثيم اللاهوائية. الحالات الجراحية التي تكون فيها المعالجة الوقائية مفيدة (أو تستعمل بشيوع) تضم جراحات هضمية، استئصال رحم مع طريق المهبل، قيصرية، جراحة عظمية مفتوحة، والجراحات السنية عند مرضى الصمامات القلبية والصمامات الصغرية.

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرفقة أو غير الثامة في هذا القسم تتبع بأجابات أو متعنتات العبارة. اختر واحد فقط من

الإجابات أو متعنتات العبارة بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

العبارة 1-3. مريض مشفى مصاب بالإيدز يتناول أدوية مضادة لفيروس الروتا فيروس، ولكن لا يتناول معالجة وقائية بالمضادات. تطور لديه إثنان دم وحس توقع أنها ناجمة عن التعصبات سلبية المرام. المعالجة سوف تضم الصادات، والأدوية والتي تضم أمينوغلوكونيدات، سيفالوسبورينات والفانكوميسينولونات (imipenem).
1. إن المعالجة بالمضادات عند هذا المرض المخطط للمناعة بشدة يجب أن لا تبدأ قبل

- تحديد العامل الممرض بالمخبر الميولوجي الحيوي
- أخذ العينات إلى المخبر وفحصها
- توفر نتائج تكوين غرام
- إعطاء أدوية خافضة للحرارة لإنقاص حرارة الجسم
- توفر نتائج اختبارات التحسس المضاد الجراثيمي

2. إذا استعمل الحثامسين جازياً في المعالجة لدى هذا المريض، فربما يصبغ بمراقبة مستوى الدواء المصفي لأن
(A) لأن الدواء غير مستقر في الحوض المعدي
(B) تأثيره المضاد للجراثيم سوف يتناقص بالسيفالوسبورينات
(C) الحثامسين ذو سمية دوائية
(D) الدواء سوف لا ينفذ عبر الحاجز الدموي الدماغي
(E) الحثامسين ذو نافذة علاجية ضيقة
3. يجب أن تعلى مشاركة دورانية لدى هذا المريض تتنظم للمضادات المتعددة أو للحصول على تأثير تساهلي.
أمثلة من المشاركين الدوائية المضادات ذات التأثير التنازلي المؤكدة على المستوى الموريري لا تشمل
(A) الأمفوتريسين B والفلوكونازول في التهاب السحايا بالمستعفيات

- (B) كارينسلين وجنتاميسين في أخماج الزوائد
(C) التيسلين والفانكازيسيلين في التهاب السحايا الجرثومي
(D) البنسلين والفانكوميسين في أخماج المكورات العنقودية
(E) تري ميثوبريم وسلفاميثوكسازول في أخماج التوكولويات
- العبارة 5-4: مريضة حامل عمرها 27 عاماً لديها قصة التهاب حويضة وكلى سابقة وتطور لديها إنتان طرق تنفسية علوية شديد يبدو أنه ناتج عن عامل جرثومي، تم قبول المريضة في المشفى وسوف يوصف مصاد حيوي للمعالجة.
4. افترض بأن الطبيب مهتماً حول تأثير ضعف الكلية على جرعة الدواء لدى هذه المريضة، أي من الأدوية التالية أقل احتمالاً أن تحتاج إنقاص جرعتها حتى ولو كان الكرياتينين أقل من 15 مل/دقيقة؟
(A) Ampicillin
(B) Cefazolin
(C) Clindamycin
(D) Clindamycin
(E) Trimethoprim-Sulfamethoxazole
5. أي من المضادات التالية يبدو أنها آمنة تماماً لمعالجة الإنتان لدى هذه الحامل المريضة؟
(A) Azithromycin
(B) Clarithromycin
(C) Erythromycin
(D) Sulfadiazine
(E) Tetracycline
6. التداخل الدوائي الشائع الذي يحدث باستعمال أدوية المضادات، خاصة الأدوية ذات الطيف الواسع المضاد للجراثيم هي
(A) تفاعلات شبيهة بالديسلفيرام لدى تناول الأليانول
(B) ازدياد السمية الأنيونية إذا أعطى المريض furosemide
(C) تعزيز التأثير المضاد للتخثر لـ warfarin
(D) ازدياد التأثيرات غير المرغوبة إذا أعطى الأسيتامينوفين كخافض حرارة
(E) ارتفاع الضغط الشرياني بتناول الخمر الأحمر أو الجبن
7. لا يوجد هناك إثبات بأن المعالجة الوقائية بالمضادات ذات فائدة مؤكدة في
(A) تماس مع حالة ذات رئة بالمتقطرات
(B) إسهال المسافرين
(C) تماس مع حالة سيلان بني
(D) إنتان مجاري بولية متكررة
(E) انقلاب تفاعل السليين
8. أي من الآتي ليس آلية مثيلة للتمسك الدوائي للمضادات؟
(A) الدواء A والدواء B يحصران الخطوات المتتالية في السبيل الاستقلابي الجرثومي
(B) الدواء A يعزّل تراكم الدواء B ضمن الجرثوم
(C) الدواء A يعرض الإنزيمات التي تحول الدواء إلى شكل أكثر قطبية
(D) الدواء A يثبط الأنزيمات التي تعطل الدواء B
- العبارة 9-10: مريضة عمرها 48 عاماً قوتت إجراء استئصال رحم عن طريق المهبل، سوف تستعمل مصاد حيوي لوقاية من الإنتان بعد العمل الجراحي. وقد اقتُرِحَ لـ cefazolin (الجيل الأول من السيفالوسبورين، بأن يعطى ويزيداً كالحصنة الطبيعية العلاجية مبشرة قبل العمل الجراحي ويستمر به حتى تتخرج المريضة من المشفى.
9. أي من العبارات التالية حول التدبير الدوائي المستهدف ويستمر به حتى تتخرج المريضة من المشفى بدون وقاية، فإن نسبة الإنتان التالي لهذا الإجراء تزيد عن 5% في الظروف المثالية
(A) هذا الدواء سوف لن يكون فعالاً عند تطوير الجراثيم (المضويات)
(B) العوامل المرضية المحتملة لم تعد تقاوم هذا الدواء بسرعة
(C) الخرج المكتسب بالمشاركة سوف يمكن الوقاية منه بالمعالجة خلال مرحلة الإقامة في المشفى
(D) لقد أثبتت فعالية الوقاية في هذا النوع من العمل الجراحي
(E) إذا خلطت لهذه المريضة إجراء جراحة كولونية منشطة، فالوقاية المثالية ضد الإنتان سوف تكون بإعطاء الأضواء ميكانيكياً واستعمال
(A) Cefotetan وريدني
(B) Ampicillin فموي
(C) erythromycin- neomycin فموي
- 10.

- (D) الجيل الثالث من السيفالوسبورينات وريميدي
- (E) الفلوروكينولون وريميدي
11. أي من الصادات التالية أقل احتمالاً أن تؤثر على الاستقلاب الكبدى للأدوية الأخرى؟
- (A) Ampicillin
- (B) Chloramphenicol
- (C) Erythromycin
- (D) Ketoconazole
- (E) Rifampin
12. أي من الصادات التالية لا تحتاج إضافة لجرعتها بعد التحال الدموي؟
- (A) Ampicillin
- (B) Cefazolin
- (C) Ganciclovir
- (D) Tobramycin
- (E) Vancomycin
13. إن استمرار تثبيط النمو الجرثومي الذي قد يحدث بالتعرض المحدود لبعض الصادات يدفع:
- (A) تأثير مبيد معتمد على الزمن
- (B) تأثير متأخر للصادة
- (C) تسمات سريري
- (D) تأثير مبيد معتمد على التركيز
- (E) حصان تسلطي
14. إذا استعمل الـ ampicillin و pipracillin مشاركة لمعالجة الأفاعج الناجمة من العصبيات الزرق فقد تحدث ممانسة. الشرح الأكثر احتمالاً هو ذلك:
- (A) كلا الدوائين يشكلان مركب غير متحل
- (B) الميسراسيلين يعصر التساقط الأميسيلين على البروتينات الرابطة للنسلي
- (C) يمرض الأميسيلين إنتاج الببتاكتاماز
- (D) الانزيمات الحالة الذاتية تثبيط بالبيراسيلين
- (E) الأميسيلين هو مثبط لنمو الجرثوم
- توجيهات (العبارة 15-20):** هذه القصص التاريخية تتبع بأسئلة مناقشة. دون باختصار إجاباتك (2-5 جمل) ومن ثم فارت
- إجاباتك مع تلك المطلة في آخر قسم الإجابات.
- مطلقة عمرها 42 شهراً أخصرت للفشش لفرفة الإسعاف مصابة بالحمى وعلامات تقترح وجود التهاب شعاعى جرثومي. فشل شهرين من الآله. عولجت من أجل التهاب أذن ومضى بالميسيكليور وقد تطور لديها طفح سريري. لا يوجد سجل يؤكد تناولها للقاح المستعصبات الثلاثية نوع b. في الشش الطفلة عولجت بالأميسيلين والكورافينيكول لمدة 72 ساعة ومن ثم وضعت على الكورافينيكول لوجود بناء على نتائج الأشعرات الخيرة.
- بعد 5 أيام من المعالجة بالصادات، أصبحت اليرضة بدون حمى والسائل الدماغي الشوكي عقيم مع مستويات طبيعية للبروتين والليوكور. أوقف العلاج الفوري. ولكن بعد يومين. تطور لدى اليرضة إقياضات وحمى 40.5°م. السائل الدماغي الشوكي كان عقيماً. ولكن نقل التلقيح الكهربائي المعدل (CLE) كان إيجابياً للمستضد البولي ريوريل فوسفات للمستعصبات الثلاثية نوع b. عولجت اليرضة لمدة عشر أيام بالـ Ceftriaxone وقبت دون حمى بعد اليوم الثاني. بمتابعة المعالجة السائل الدماغي الشوكي كان عقيماً. CLE كان سلبياً. وتعداد الكريات البيضاء والنسبى البروتين عاد للحالة الطبيعية.
15. لماذا تم البدء بالمعالجة بالصادات قبل إتمام التحوص المخبرية البيولوجية الحيوية؟
16. ما هو النظام العلاجي الموصى به في المعالجة البدئية لالتهاب السحايا الجرثومي المتوقع عند مثل مثل هذا العمر؟
17. لماذا تم إيقاف المعالجة بالأميسيلين بعد ثلاثة أيام؟
18. ما هو السبب الأكثر شيوعاً للتكس بعد إيقاف المعالجة بالكورافينيكول؟
19. ما هو أساس استعمال الـ Ceftriaxone؟
20. ما هي الوقاية التي يجب أن تعفى لهؤلاء ذو التماس المباشر مع الطفل؟

- التأنيص للزور والتجنس، بناءً على التشخيص السريري والتشخيص البدني المخبري الحيوي. والأخير يجب أن يتضمن الفحص، الملامات الفيزيائية وتكوين غرام.
16. العوامل الأكثر احتمالاً المسؤولة عن التهاب السحايا الجرثومي لدى الأطفال فوق عمر ثلاث أشهر هي المكورات الرئوية والمكورات السحائية، التهاب السحايا الناجم عن المستعمية النزلية نوع B أصبح أقل شوعاً منذ إدخال اللقاحات المشتركة بالبروتين، ولكن التطعيم قد يكون ضرورياً إذا لم يكن هناك تسجيل للقاح، يبدأ غالبية الأخصائيين بالأمراض الالتهابية معالجة التهاب السحايا المشتبه به عند الأطفال بالجيل الثالث من السيفالوسبورينات مثل السيفترياكسون والسيفوناكسيم (مع الديكساميثازون) ويمنع الكلورامفينيكول الآن دواءً احتياطياً في التهاب السحايا الجرثومي المشتبه به ومن المحتمل أنه يفيد في حالات فرط الحساسية تجاه السيفالوسبورينات، يعطى الأميسيلن تقطعية للستيرويدات وحيدة الخلية ولكن هذه التقطعية البيولوجية سوف تكون عامل محرض تأخر عند الأطفال مضطفي المناعة بمثل هذا العمر.
17. أثبتت المخبر الميكروبي الحيوي وجود المستعمية النزلية نوع B وبين ذلك بيان العزل كان إيجابياً البيتاالاكتاماز. الأميسيلن يتعمل بالتسليط مما لم يستعمل مشاركة مع مضيد لهذه الأنزيمات، إن المستعيمات النزلية نوع B المعزولة المنجبة للبيتاالاكتاماز ليست مقاومة على الكلورامفينيكول أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات.
18. على الرغم من أن السائل الدماغي الشوكي ظاهرياً عقيماً، فإن تحليل CLE يقترح التمسك بالمستعيمات النزلية نوع B بسبب عدم كفاية المعالجة بالكلورامفينيكول أو تطوير مقاومة.
19. إن الجيل الثالث من السيفالوسبورينات Cefotaxime وceftriaxone ذات فعالية في المعالجة التجريبية لالتهاب السحايا الجرثومي الناجم عن غالبية سلالات المكورات السحائية، المكورات الرئوية، والمستعيمات النزلية، ولكن انتشار ذات البرنة بالمقيدة المقاومة للأدوية يمكن أن يؤثر على المعالجة التجريبية وقد يكون من الضروري إضافة الفانكوميسين، لاحظ ذلك أن بعض المستعيمات النزلية المعزولة أصبحت الآن مقاومة لكل من الأميسيلن والكلورامفينيكول.
20. إن الريفامبين يوصى باستعماله لدى الأشخاص المقيمين والأشخاص ذوي العناية الطبية الملامسين مع الحالة (index case) من التهاب السحايا. ناجمة عن المستعيمات النزلية نوع B، والدواء أيضاً سوف يفي الملامسين مع التهاب السحايا بالمكورات السحائية.

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف آليات الأدوية التي تكون مستهدفة أنزيمات معينة في الطفيليات، ولكن لا تكون موجودة في خلايا المضيف.
- وصف آليات الأدوية التي تكون مستهدفة لأنزيمات ضرورية في الطفيليات، ولكنها ليست كذلك بالنسبة لخلايا المضيف.
- وصف آليات الأدوية التي تكون مستهدفة للأطراف الكيميائية الحيوية المشتركة بين خلايا المضيف والطفيلي.

تعمل التعاريف التالية

| المصطلح | التعريف |
|---|---|
| جليكوزوم Glycosome | جزئية عضوية داخل خلوية مرتبطة بالغشاء في الميتوكوندريا التي تحتوي على حبال السكر |
| هيدروجينوم Hydrogenome | جزئية عضوية داخل خلوية مرتبطة بالغشاء وفي بعض الأولي غير الهوائية التي تحتوي على الهيدروجين |
| الأنزيمات النجدة salvage enzymes | هي أنزيمات بكتيرية أو فوسفوناسفيرال تعمل على إنقاذ النورينات والبيريدينات في الأولي |
| الحصار التسلسلي | تأثيرات وراثي أو أكثر حيث يتداخل مع الخطوات المتتالية في السلسلة الأستقلابية |
| مركبات الإزاحة الأتية suicide substrate | مادة كيميائية تشكل مركب مستقر مع الأنزيم فتؤدي إلى تثبيطه بشكل غير عكوس. مركبات الإزاحة الأتية تتشابه كيميائياً مع ركائز أنزيمية طبيعية |

المفاهيم

إن المقاربات المعقولة للمعالجة الكيميائية المضادة للطفيليات تستخدم مبدأ السمية الاصطناعية، التي تعتمد على وجود اختلافات كيميائية وبيولوجية بين خلايا الطفيلي وخلايا المضيف. إن العديد من الأنزيمات المستهدفة من قبل مضادات الطفيليات تعتبر هامة ومميزة للطفيليات، أدوية أخرى تؤثر في الوظائف الخلوية العامة لكل من خلايا المضيف والطفيلي تظهر في (الجدول 52-2).

A. الآليات الأنزيمية النوعية في الطفيليات: لا تتواجد هذه الأنزيمات في المضيف.

1. **Dihydropteroate synthase**: إن الوضغيات (مثل المشعرات، توكسوبلازما، الأميبيا) يتقنها القدرة على استخدام الفولات من مصدر خارجي ولذلك فهي تمتلك الأنزيمات لتكوينها، يمكن أن تثبط هذه الأنزيمات بالأدوية، السلفوناميدات **Sulfonamides** التي هي مضادة لاستقلاب PABA. تثبط **dihydropteroate synthase** الحصار التسلسلي **Sequential blockade** يمكن أن يتم بالسلفوناميد **sulfonamide** وهو مثبط للدوبامين وفولات ريدكتاز (مثل **pyrimethamine**)، مثل هذه المشاركة الدوائية تكون فعالة في الملاريا والتوكسوبلازما.

الجدول 52-3: أهداف وآليات التأثير النوعية لبعض الأدوية المضادة للطفيليات.

| الآلية | الطفيليات | أمثلة من الأدوية المستعملة |
|--|-----------------------------------|---|
| تؤثر في الأنزيمات النوعية للطفيليات | | |
| Dihydropteroate synthase | الوضغيات | Sulfonamides sulfones |
| Pyruvate-ferredoxin oxidoreductase | الأولي اللاهوائية | Nitroimidazoles |
| Nucleoside phosphotransferase | الأولي الباردة | Allopurinol riboside |
| Trypanothione reductase | بلاستيديا المتحركة | Nifurtimox , meflumeprol |
| تؤثر في الأنزيمات الضرورية للطفيليات | الأولي | Allopurinol |
| Purine phosphoribosyl, boyl transferase | | |
| Omitine decarboxylase | الأولي | o-fluorocytosin |
| Glycolytic enzyme | بلاستيديا المتحركة | Glycoyl + salicylhydrazine acid meprazole |
| تؤثر على الوظائف المشتركة مع المضيف والطفيلي | | |
| Dihydrofolate reductase | الإمبرييا، التسمووات، توكسوبلازما | Pyrimethamine |
| Thiamine transporter | التطفل الكرواني | Amphotericin |
| Mitochondrial electron transporter | التطفل الكرواني | 4-hydroxyquinolines |
| Microtubules | الديدان | Benznidazole |
| Neurotransmission, muscle contraction | الديدان والطفيليات الخارجية | Levamisole , praziquantel , avermectin , miconazole |

الاشتراكات في البنية الشبيهة للجزيئات الكبيرة بين الطفيليات وخلايا المضيف والاختلاف في دخول الأدوية قد تعتبر السبب في الاصطناعية لهذه الأدوية في هذه المجموعة.

2. **Pyruvate-ferrous oxidoreductase**: إن بعض الأوالي اللاهوائية (المشعرات، الالتهبيات) ينظمها الميتوكوندريا ويشكله أنزيم بيروفات فروسيدوكسي أكسي ريدكتاز ذو هياكلية تأسفدية قلبية حيث تشكل **acyl-CoA** عن طريق النقل الإلكتروني، في المشعرات السوطية، يحدث ازواجية هذا الأنزيم مع هيدروجيناز التوضع على **Hydrogenosomes**، في الطروف اللاهوائية، ينجم عن النقل الإلكتروني تشكل الهيدروجين، ينقل هذا النظام أيضاً الإلكترونات من البيروفات إلى مجموعات الأزوت في المستروميدازول (مثل **metronidazole**)، مشكلاً منتجات سامة تثبئ النمو من خلال ارتباطها ببروتينات الطفيلي و **DNA**.
3. **Nucleoside phosphotransferase**: تعتمد الأوالي بشكل حاسم على سبيل البورين **salvage** لأن هذه المتعضيات قادرة على تركيب نيكلويد البورين. في اللشعمانيا، فإن البورين نيكلويد فوسفوترانسفيراز (هو أنزيم **salvage** حيث ينقل مجموعات الفوسفات إلى الموضع رقم 5' في نيكلويد البورين) يعمل على فسفرة مشابهات النيكلويد بورين مثل **Allopurinol riboside** و **formycin B**، و **Thio perinot riboside** المشتقات ثلاثية الفوسفات من هذه الأدوية ربما تتدخل في الحموض النووية أو ربما تثبئ الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب البورين، سميتها قليلة لأن الخلايا الشبيهة بنفسها مثل هذه الأنزيم (**salvage enzyme**).
4. **Trypanothione reductase**: في الأوالي المعروفة بالبالاستيديا المتحركة، يتواجد الفلثاثيون بوفرة على شكل **trypanothione**، الوحيد الذي يرتبط بالأوردة النطقية (**spermidine**). يؤثر **trypanothione** على طريق تأثيره التوجيهي على **trypanothione reductase** دوراً هاماً في المحافظة على حالة الإرجاع لـ **thiol** داخل الخلية وهي ضرورة لبقاء هذه الطفيليات على قيد الحياة، **Nifurtimox** وبعض من المركبات الزينية ثلاثية التكافؤ تستعمل كمضادات للمقليات تثبئ **trypanothione** ريدكتاز.
5. **الآليات الأنزيمية الضرورية للطفيليات**: هذه الأنزيمات موجودة في كلاً من الطفيلي والطفيلي، ولكنها ضرورية فقط للطفيلي.
 1. **purine phosphoribosyl transferase**: إن هيبوكزاتين، غوانين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز (**HGPRTase**) هو الأنزيم المحتاح في تركيب البورين في العديد من الطفيليات والتي تضم اللشعمانيا، والمشتقات المعوية والمقليات، **Allopurinol** يعتبر ركيزة جيدة لهذا الأنزيم في بعض الطفيليات (ولكن ليس لأنزيم الشيتات)، يستقبل الدواء إلى **riboside** الذي يشكل في أشكال **RNA** بعد عملية التفسفرة الذي يتدخل بدوره بعملية النمو الطبيعي، يعتمد البورين **salvage** في الجيارديا بشكل حاسم على الأنزيم فوسفوريبوزيل ترانسفيراز والفانسين فوسفوريبوزيل ترانسفيراز، بشكل غير مشابه للأنزيمات الموجودة في الشيتات، فإن أنزيمات الطفيليات لا تستخدم الهيبوكزاتين، الكزاتين، أو الأنزيم كركائز وبالتالي فهي قابلة للتثبيط بالدواء المصمم لذلك.
 2. **Ornithine decarboxylase**: يسيطر هذه الأنزيمات على شكل **Putrescine**، **Polyamine** و **Alph** ضرورية بشكل حاسم لتعمد بعض الطفيليات مقارنة مع نمو خلايا الشيتات، **DFMO** (**difluoromethylornithine**) هي ركيزة قاتلة للأورثئين ديكاربوكسيلاز وتمتلك تأثير مضاد للطفيليات المتشعبة المتصورات والجيارديا، في داء المقليات **brucei**، فإن **DFMO** تحول المتعضي إلى شكل غير منقسم، حيث يمكن إطرأه من قبل الجهاز المناعي للمضيف.
 3. **Glycolytic enzymes**: إن شكل الجوزان المعوي عند التقسية الأفريقية **T. brucei** يعتمد كلياً على حل السكر لاستحداث **ATP**، إن الأنزيمات المسؤولة عن ذلك قريبة من بعضها في الفلثوزوم (**glycosome**)، غليسيرول، 3، فوسفات أكسيداز هو الأنزيم الضروري الذي يمكن تثبيطه بـ **saccharoxyamic acid** الذي يجعل الطفيلي في حالة لا هوائية، إضافة لأن التليسول يثبئ تقابل التليسول كيناز المعكوس، يوقف التحلل السكر، ويؤذي ثوب الطفيلي. قد يكون الاستحداث الحيوي الجديد للمقليات هو هدف الأدوية المضادة للطفيلي، **Suramin** جزء كبير جداً، يرتبط مع الأنزيمات الحالة للسكر وربما تمنع من عمل هذه الأنزيمات داخل الفلثوزوم.
6. **الآليات الوظيفية الكيميائية الحيوية المشتركة بين المضيف والطفيلي**: إن العديد من العمليات التي تحدث في كل من الطفيلي والمضيف تكون ذات مساهمة للتثبيط أكثر عند الطفيلي.
 1. **Dihydrofolate reductase**: إن أنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز (**DHFR**) هو هدف كلاسيكي في العلاج الكيميائية المضادة للجرانيم للسرطان. هذا الأنزيم أيضاً مفيد كهدف علاجي في المشعرات والنوكسيولاسما، والإرمبيا، **Pyrimethamine** يثبئ **DHFR** في الأنواع الثلاثة من الطفيليات، ولكن في حال المتصورات النعلية، فإن، مشعرات معينة في الثوراة (الجين) التي ترمز **DHFR** تجعل هذا الأنزيم أقل حساسية للتثبيط.
 2. **Thiamine Transporter**: إن استئثار الكاربوهيدرات تقدم مصدر الطاقة الرئيس في القطاير الكرواني، فيثبئ النقل الخلوي للثيامين بواسطة عامل ذو بنية مشابهة **ampromin** يودي إلى عوز هذا العامل القوي في القطاير المرضي.

3. **Metochondrial electron transporter**، **4-Hydroxyquinolones** هي أدوية ذات تأثير مضاد للضفائر المورمعي تتداخل مع مركبات السلسلة التنفسية الواسعة لأنواع الإيمريا وتنشط النقل الإلكتروني في الميتوكوندريا لهذه الممرضات. لا تثبط هذه الأدوية التنفس التدريجي في الطفيليات الأخرى.
4. **Microtubules**، تتألف الأنابيب الدقيقة في حلقة الهيكل العظمي والمنزل الانتقاسي من **Tubulin** بوليميراز. هذه **Tubulin** تكون متخالفة الأمشاح بين الأنواع. إن الميزات البنيوية للألفا **Tubulin** في الميشدان قد تكون السبب في التسمية الاصطفائية لأدوية البنزيميدازول (benzimidazole) مثل (mebendazole). ترتبط هذه الأدوية بالأنابيب الدقيقة للديدان وتحتصر عمليات النقل.
5. **النقل العصبي والتنقل العصبي**، إن التأثير المضاد للطفيليات للأدوية المثبطة للنيكوتين (مثل **Pyrantel Pamoate**، **Levamisole**) في الديدان الممسودة، ينجم عن تثبيع النقل العصبي العضلي، الذي يؤدي إلى تقلص عضلي. الـ **piperazine** يؤثر كمثقل لمستقبل الغابا (GABA) في الديدان الممسودة، مسبباً الشلل الرخو. إن تسهيل تأثيرات الغابا يبدو أنها تتوسط تأثيرات الـ **ivermectins** و **milbemycins**. هذه المنتجات الطبيعية لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي في الطفيل من الثدييات، وهي تسمياً غير سامة. **Praziquantel**، دواء مضاد للمشقات ومضاد للديدان الشريطية، ينبه دخول شوارذ الكالسيوم لدخل عضلات هذه الطفيليات ويسبب تقلصات غير هيزيولوجية.

الأستلة

توجيهات:

كل عبارة مرقمة أو غير تامة لا هذا القسم تتبع بإجابات أو مسمعات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو مسمعات المبارات بحيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. إن بعض طفيليات الأوالي اللاهوائية ينقصها الميتوكوندريا وتحصل على المركبات القنية بالقدرة مثل الأستيل كورائزيم A- توسط أنزيمات موجودة الميزنات العضوية تدعى الـ **Hydrogenosomes**. أنزيم هام يتوسط هذه العملية وهو
 - (A) **P450**
 - (B) **غلبيسول -3- فوسفات أوكسيداز**
 - (C) **هيوأكرانتين - غوانين - فوسفور - يوزيل ترانسفيراز**
 - (D) **بيروات - فيروكسين أكسيد ريدكتاز**
 - (E) **Thymidate Synthase**
2. أي من المركبات التالية هي ركيزة جيدة للهيوأكرانتين - غوانين فوسفوريوزايل ترانسفيراز في داء المثقبات (لكن ليس في الثدييات) ويتحول فعلياً إلى مستقلبات تتداخل في الـ **rRNA**
 - (A) **Allopurinol**
 - (B) **Alpha-difluoromethylornithine**
 - (C) **Glycerol**
 - (D) **Mebendazole**
 - (E) **Salicylhydroxamic acid**
3. من إحدى الاستراتيجيات العلاجية المستخدمة لاستئصال الشكل العدوي من داء المثقبات الأفريقي مبني على الاعتماد العام للمرضية على:
 - (A) **التأكل الإلكتروني المعتمد على السيتركروم**
 - (B) **Dihydropterate Symetris**
 - (C) **حل السكر Glycolysis**
 - (D) **لاكتات ديهيدروجيناز**
 - (E) **تنفس الميتوكوندريا**
4. أي من الأدوية التالية تميز تأثيرات الـ GABA في الأوصال العصبية العضلية في الديدان الممسودة والديدان الشريطية؟
 - (A) **Glutamic acid**
 - (B) **Ivermectin**
 - (C) **Picrotoxin**
 - (D) **Pyrantel Pamoate**
 - (E) **Pyrimethamine**
5. أي من الأدوية التالية مضادة للاستقلاب بحيث تثبط أنزيم المثقبات المسؤول عن تركيب الـ **Putrescine**
 - (A) **Alpha-difluoromethylornithine**
 - (B) **Alpha-fluoroxyuridine**

- (C) Metronidazole
(D) Polymyxin
(E) Thiopurine riboside
١٠. جميع الممارات التالية حول آليات تأثير الأدوية المضادة للطفيليات صحيحة ما عدا:
(A) يثبط 4- هيدروكسي كينولون الفوسفوليباز C-
(B) يرتبط الميتازول مع الـ tubulins فيعطل وظائف نقل الأنابيب الدقيقة
(C) يتعطل الميترونيدازول في الطيفي إلى مركب سام للغاية
(D) حمض الساليسيل هيدروكسامين هو مثبط للفاسبرول -3- فوسفات أكسيداز
(E) تثبط السلاناميدات الـ 7.8 dihydropteroate synthase
١١. أي من الأنزيمات التالية ليس نوعية معينة للطفيليات؟
(A) Dihydropyrimidine Pyrophosphokinas
(B) Hypoxanthine + guanine phosphoribosyltransferase ferasc
(C) Lanosterol demethylase
(D) Purine nucleoside phosphotransferase
(E) Trypano thione reductase
١٢. أي من الممارات التالية حول الأدوية المضادة للطفيليات الخوية أقل صحة؟
(A) Amprolium هو مثبط لنقل التيامين في أنواع الإيميريا
(B) Allopurinol ريبوزايد هو مثبط قوي لنقل الإكتيون في الميتوكوندريا
(C) Sulfadoxine هو مثبط الـ dihydropteroate synthase في طفيلي الملاريا
(D) إن آلية الـ diloxanide ferasate غير معروفة

الأجوبة

١. في الشمرات الخوية، تحول البوروفات إلى الامتيل COA يتم عبر تأثير أنزيم بروفات فيروودوكسين أوكسي ريدكتاز. الجواب (D).
٢. إن الفلوبيرونول هو ركيزة جيدة للـ HGPRTase في الثدييات، لكن ليس في الثدييات، فتذكر ذلك الفلوبيرونول أيضاً هو مثبط لللازائين أكسيداز ويستعمل في النقرس والمعالجة الكيميائية للأورام. الجواب (A).
٣. مثبطات الأنزيم الحال للسكر (مثل حمض ساليسيل هيدروكسامين) التي تثبط فليسرول -3- فوسفات أكسيداز قد تكون ذات سمية استقلابية لداء المثقيبات الأفريقي. الجواب (C).
٤. العديد من الأدوية المضادة للطفيليات تعزز النقل العصبي للـ GABA في الدميان المسودة والعيشان الشريطية وتسبب الشلل العضلي. تشمل هذه الأدوية البيرازين، mibemycins، avermectins (مثل ivermectin). الجواب (B).
٥. DFMO هو مثبط قاتل لأنزيم أورثين ديكاربوكسيلاز. على الرغم من أنه أيضاً يثبط أورثين ديكاربوكسيلاز الثدييات، فإن DFMO أقل سمية للعضيف بسبب التحول السريع والاستبدال غير المعكوس للأنزيم المثبط في الطفيلي أكثر من العضيف. الجواب (A).
٦. يثبط مضاد الفطار النرجسي 4- أمينوكينولون تفنن الميتوكوندريا في أنواع الإيميريا. من المحتمل عن خلال التداخل مع مركب مورلي (جيني) الـ NADH أكسيداز والسيوكروم b في سلسلة النقل الإلكتروني. الجواب (B).
٧. HGPRTase أنزيم مسؤول في purine salvage، موجود في كل من الطفيليات والثدييات. لاحظ ذلك في الشامتيا رداء مثقيبات كروزي، الأروستبرول مركب هام للفشاء البالاسمي، في مثل الأنواع فإن مضادات الفطون تثبط الميتوكوندريوم P450 المسؤول عن تحول الـ Lanosterol إلى الأروستبرول عن طريق الـ 14- α -deme thylation. الجواب (B).
٨. تمتلك أنواع الشامتيا أنزيم Salvage معيّن ونوعي هو البيرون نيكولوزيد فوسفوترانسفيراز. هذا الأنزيم يفسفر الفلوبيرونول ويؤثر ليشكل نيكولوزيد يتدخل بدوره مع استقلاب البيرون والحمض النووي. الجواب (B).

الأهداف

- يجب أن تكون قادراً على:
- تمييز المجموعات الرئيسية من الأدوية المضادة للأوالي.
 - وصف التأثيرات الفارماكوديناميكية والحرائك الفارماكولوجية للأدوية الرئيسية المضادة للملاريا (كلوروكين، ميفلوكوين، كينين، بريماكين ومضادات الفولات).
 - وصف التأثيرات الفارماكوديناميكية والحرائك الفارماكولوجية للأدوية المضادة للأميبيا (Iodoquinol, emetine, diloxanide, metronidazole).
 - تحديد العوامل المسببة في الوقاية والصلاج من التوكسوبلازما وداء المنكس الريوي ومعرفة تأثيراتها السمية.
 - تحديد الأدوية الرئيسية المستعملة في داء المثقبيات والشمانيا ومعرفة تأثيراتها السمية.

المفاهيم

الأدوية المستعملة في الملاريا

يعتلك طفيلي الملاريا دورة حياة معقدة تتوافق مع تأثير الأدوية في عدة مراحل. إن أنواع المتصورات التي تخضع للإنسان (متجلية، مدارية، بيضوية، تشبيلة) تنتشر بواسطة بعوضة الأنوفيل (*Anopheles m.*) وبعد فترة حضانية داخل الإنسان المضيف تخضع لمرحلة تطور بدئي في الكبد (الطور التنسجي البدئي)، ثم تدخل إلى الدم متطفلة على الكريات الحمراء (مرحلة الكرية الحمراء)، تمتلك المتصورات الناجية والناوية فقط دورة واحدة في نخو الخلية الكبدية، بعد ذلك يتم التخلص والتضاعف في الكريات الحمراء. أنواع الأخرى تمتلك مرحلة خبيث كيدي (حيث تصعب *Hypanozites*) حيث تكون مسؤولة عن الأخماج المتكررة والنكس بعد شفاء المضيف ظاهرياً من الخبيث البدئي.

إن مبيدات المتكسفات النسيجية الرئيسية (مثل primaquine) تقتل المتكسفات الموجودة في الكبد مباشرة بعد الشجع. بينما مبيدات المتكسفات الدموية (مثل quinine, chloroquine) تقتل أشكال هذه الطفيليات الموجودة في الكريات الحمراء. قد تمتلك الأدوية المضادة للملاريا تأثيرات متعددة، إذ Primaquine هو مبيد للعرسيات، حيث تقتل العرسيات الموجودة في الدم، ويخرب الدواء أيضاً المتكسفات خارج الكرية الحمراء (الكبدية) التي تنسب الحسث الناكسة للملاريا. إن مبيدات البوغات (pyrimethamine, proguanil) تمنع نمو وتكاثر الأبواغ وتنسجها في العروسة (الجدول 53-1).

A. Chloroquine

1. التصنيف والحرائك الفارماكولوجية: الكلوروكين من مشتقات 4-أمينوكوينولين، يمتص الدواء بسرعة بعد إعطائه من طريق الفم، ويتوزع بسرعة في الأنسجة ويمتلك

الجدول 53-1: الأدوية المستعملة في الملاريا.

| اسم الدواء | هل يستعمل في الهجمات الحادة؟ | هل يستعمل في المراحل الكبدية | هل يستعمل وقائياً |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---|
| Chloroquine | نعم | لا | نعم، مما عدا المناطق التي تكون المتصورات الناجية مقاومة |
| Quinine methoquine | نعم، في المقاومة من المتصورات الناجية | لا | نعم، ميفلوكوين يستعمل في المناطق التي تكون فيها المتصورات الناجية مقاومة على الكلوروكين |
| Primaquine | لا | نعم (تشبيلة، بيضوية) | نعم، ولكن فقط للعرسين (التشبيطة والبيضوية) |
| مضادات الفولات Antifolates | نعم، تكسث فقط في المتطفلة المقاومة | لا | لا ينصح عادة بها |

حجم تورع كبير جداً، وتقتض مضادات الحموضة من سيمسيميا عن طريق الفم يطرح الكلوروكين بشكل كبير دون تدخل في البول.

2. أفة الشانور: يمنع الكلوروكين من بصره (مضاعفة الأصل) المنح التقيضي للهموغلوبين داخل الأفاغيم الدموية (hemozoin). إن تراكم الهم داخل الخلية يعتبر سميماً للخلية. الكلوروكين أساس ضعيف وقد يكون دائرة PH داخل الخلية، لذلك يبطئ القز الخلوي وبواسطة المتعضبات العلقونية، تتجمع السمية الأسفلفانية لهذا الدواء من الآلية الطاقة المتضدة على العلاقة في الخلايا الطفلية، مثل تلك الطفليات المقاومة على الكلوروكين القدرة على طرح الدواء عبر مضخة البيندوليكاز P الغشائية.
3. الاستعمال السريري: الكلوروكين هو الدواء المفضل في الهجمات الحادة غير المتجلية والملازيا المتجلية المتحصنة وهو مثبط كيميائي chemosuppressant، ما عدا في المناطق التي تكون المصورات التحلية مقاومة. هو الوحيد المود للمتعضبات الدموية وسوف لن يستأصل المتعضبات التسجية الثانوية. استعمال الكلوروكين في مرض الكبد بالأفيميا مشاركة مع الميترونيدازول وفي اضطراب المناعة الذاتية بما فيها التهاب المفاصل الروماتوي.
4. السمية: يسبب الكلوروكين بالجرعات المنخفضة تخريش عضلي، اندفاع جلدي، صناع، وقد تسبب الجرعات العالية آفات جلدية، اعتلال عصبي محيطي، تشنط قلبي، أذية شبكية، ضعف سمعي، ونماس (psychosis) سمي، قد يمرض الكلوروكين هجمة بورفيريا حادة.

Qinine B

1. التصنيف والحدالك الفارماكولوجية: هو مشتق قلوي وليس من لحاء شجر الكينا (cinchona tree)، يتعص بسرعة عن طريق الفم ويستقلب قبل إفراجه، ومن الممكن إعطائه وردياً في حالات الأشواخ الخطيرة.
2. آلية التأثير: يتدخل الكينين كجزء في الشريط الضاعف DNA فينبع من النضال الشريط، فينبع عنه حمض تضاعف ال DNA وتضاعف RNA، الكينين هو مبيد للمتعضبات الدموية ولا يؤثر على المراحل الكمية للخلية الملازيا.
3. الاستعمال السريري: يستعمل الكينين بشكل رئيس في أشواخ المصورات التحلية المقاومة على الكلوروكين، يستعمل الكينين أحياناً مع الدوكسي ستاين فيقصر من مدة المعالجة ويصعد السمية، Oumidine، الماكب ذو الدوران المين للكينين، يستعمل عن طريق الوريد في USA لمعالجة الملازيا التحلية الشديدة، لتأخير ظهور المقاومة يتوجب عدم استعمال الأدوية بشكل وظيفي في الوقاية.
4. السمية: يسبب الكينين الانسقام بالكينا (الانسقام بالسنتونرا) Cinchonism تشمل الأعراض حدوث اضطراب هضمي، صناع، دوار، اضطراب رؤيا، وطنين، فرك الجرعة الحادة يسبب اضطراب في النقل القلبي مشابهاً بذلك سمية الكينين. يحدث تأثيرات سمية دموية تشمل الخلال دم عند مرضى عوز G6PD، حمى البول الأسود Blackwater fever (الخلال دم داخل الأوعية) نادراً الحدوث وأحياناً قاتل عند الأشخاص المتحصنين على الكينين، إن الكينين مضاد استنباط أثناء الحمل ومضيق من قبل FDA بالتصنيف X بالنسبة لخطورته عند الحامل.

Neferquine C

1. التصنيف والحدالك الفارماكولوجية: ميفلوكين هي مشتق تركيب من 4- كينولون يشابه كيميائياً مع الكينين، يسبب التخريش الوضوعي، فإنه يعطى فقط عن طريق الفم، على الرغم من الاختلاف الفردي في الامتصاص الدوائي، آلية تأثيره غير معروفة.
2. الاستعمال السريري: يوصى به من قبل CDC من أجل الوقاية في كل المناطق الحايوية على إصابة الملازيا ما عدا الأشخاص الذين ليس لديهم مقاومة على الكلوروكين.
3. السمية: إن المفلوكين أقل سمية من الكينين. تشمل تأثيراته غير المرغوبة اضطراب هضمي، اندفاع جلدي، صناع، دوار، قد تسبب الجرعات العالية من المفلوكين أمراض عصبية واختلاجات.

Primaquine B

1. التصنيف والحدالك الفارماكولوجية: الريماكوين هو 8- أمينوكينولون، يتعص بشكل تام بعد إعطائه الفوي وبخضبة لاستنباط كبير.
2. آلية التأثير: يشكّل الريماكين مشتقات quinoline-quinone، تلعب دور مركبات تأكسد نافذة للإلكترون تؤثر كوكسيدات ثانوية. الدواء مبيد للمتعضبات التسجية ويحدد من انتقال الملازيا بتأثيره المبيد للعرسيات، الاستعمال السريري: يستعمل الريماكين لاستئصال المصورات التسجية والبيندوم في مراحله الكيفية ويجب أن يستعمل مشاركة مع مبيد للمتعضبات البعوية، على الرغم من أنه مفع لوحيد في الهجمات الحادة للملازيا التسجية والبيندوم، فإنه يستعمل على شكل كورس علاجي لمدة 14 يوماً بتيه معالجة بدئية بالكلوروكين.
3. السمية: الريماكين عادة جيد التحمل ولكن قد يسبب اضطراب هضمي، حكة، صناع، ميتيهوربوليا.

تشمل تأثيرات السمية الأكثر خطورة انحلال الدم عند المرضى بعوز الـ G6PD.

E. الأدوية المضادة للقران.

1. التشنيف والحراراك الفارماكولوجية، تشمل المجموعة المضادة للقران الـ sulfadoxine و الـ dapsone، جميع هذه الأدوية تخلص من طريق القم وتطرح في البول، جزئياً دون تبدل، يمتلك proguanil نصف عمر حيوي قصير (12-16 ساعة) وأقصر من باقي الأدوية في هذه المجموعة (أصناف أعماها <100 ساعة).
2. آليات التأثير، يؤثر الـ sulfonamides كمضاد لاستقلاب الـ PABA ويحصم تركيب حمض الفوليك في بعض الأولائي عن طريق تثبيط الـ dihydropteroate synthase، الـ proguanil (كلوروغوانيد) هو الشكل الفعّل من سيكلوغوانيل، الـ pyrimethamine و cycloguanil هما مثبطان استقلابيان للبيهيديروفولات ريدكتاز في الأولائي، إن مشاركة البيريميثامين مع سلفونوكسين له تأثير تساندي كمضاد للملاريا من خلال الحصار التسلسلي لخضرتين في تركيب حمض الفوليك.
3. الاستعمال السريري: مضادات القران هي مبيدة للمتسمات المعوية التي تؤثر بشكل رئيسي ضد المصارات الطفيلية. إن البيريميثامين مع السلفونوكسين يشاركة ثابتة (Fansidar) يستعمل في معالجة الأشكال المقاومة على الكلوروكين من هذه الأنواع، على الرغم من أن بدء فعاليتها بطيئة، إن العديد من سلالات المصبرات التحلية الآن مقاومة لمضادات القران، والأدوية لم تعد تستعمل بشكل شائع في الوقاية بسبب سميتها الشديدة.
4. السمية، تشمل التأثيرات السمية للسلفوناميد الشفاعات جلدية، اضطراب هضمي، انحلال دم، أذية كلوية، وتداخلات دوائية ناجمة عن المنافسة على الارتباط ببروتين البلازما، قد يسبب البيريميثامين نقص حمض الفوليك عندما يستعمل بجرعات عالية.

الأدوية المستعملة في الأميبيا (الداء الأميبي)

تؤثر مبيدات الأميبيا النسيجية (metronidazole, emetine, chloroquine) على المتعضيات في جدار الأمعاء وفي الكبد، ومبيدات الأميبيا في النعمة (dioxanide furate, iodoquinol, paromomycin) تؤثر فقط على نعمة الأمعاء، يعتمد اختيار الدواء على شكل الداء الأميبي، من أجل المرض اللا عرضي، يعتبر dioxanide furate الدواء المفضل، الداء الأميبي الخفيف إلى الشديد في الأمعاء يستعمل الميرونيدازول مع dioxanide furate أو iodoquinol، النظام العلاجي الأخير مع الكلوروكين يوصى به في معالجة خراج الكبد الأميبي (الجدول 53-2)، إن آليات التأثير المبيدة للأميبيا لثالبية الأدوية في هذه المجموعة غير معروفة.

- A. Dioxanide furate، يستعمل هذا الدواء بشكل شائع كعلاج وحيد في معالجة الداء الأميبي اللا عرضي ولكنه يفيد في الشكل المعوي الخفيف عندما يستعمل مع الأدوية الأخرى، يتحول الـ dioxanide furate في الجهاز الهضمي إلى dioxanide أساسي حر، الذي يمتلك بدوره فعالية مبيدة للأميبيا، تأثيراته السمية خفيفة وعادة محدودة بأحداثه لأعراض هضمية.
- B. Emetine، اليمينتين والديهيديروإيمينتين يبطان تركيب البروتين من خلال حركة الريبوزوم على طول mRNA، تستعمل هذه العقاقير كأدوية احتياطية لمعالجة الداء الأميبي الشديد المعوي والتكردي لدى مرضى المشايخ، يعطل اليمينتين حقناً خلواً، قد تسبب هذه الأدوية سمية شديدة تشمل اضطراب هضمي ضعف عضلي، وسوء وظيفة القلب (اضطراب نظم، وقصور قلب احتقاني).
- C. Iodoquinol، هو مركب هيدروكسي كيتولين هالوجيني، فعال ضد الأميبيا المعوية يخلص من طريق، يستعمل كدواء بديل في الأخماج المعوية الخفيفة إلى متوسطة، تسبب تأثيرات هضمية شائعة ولكنها عادة طفيفة.

الجدول 53-2: الأدوية المستعملة في معالجة الداء الأميبي.

| شكل المرض | الدواء المفضل | الدواء البديل |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| معوية غير عرضية | Dioxanide furate | Iodoquinol, paromomycin |
| معوي خفيف إلى شديد | Metronidazole + dioxanide furate | Dioxanide furate + (oxycycline) |
| خراجية كبدية | Iodoquinol + chloroquine | Chloroquine, paromomycin |
| | | Dioxanide + chloroquine |

قد يؤدي امتصاص الجهاز بعد إعطاء الجرعات العالية إلى ضخامة درقية وتأثيرات سمية عصبية تشمل اعتلال عصبي محيطي وسوء وظيفة بصرية.

D. Metronidazole

1. الميرتازول (الميترونيدازول) هو دواء مضاد للطفيليات يستخدم لعلاج العدوى البكتيرية والطفيلية. يُعطى عادةً عن طريق الفم ويؤخذ بشكل واسع في الأنسجة، ويصطبغ بطراحيق (أو يستقلب كبدياً).
2. آفة التالف: يفضي الميترونيدازول للتلف البشري الإرجاعي إلى موكب أزوتي (azo) بالـ *ferrodoxin* (الموجود في الطفيليات اللا هوائية) ليشكل منتجات تفاعلية ذات سمية خلوية.
3. الاستعمال السريري: الميترونيدازول هو الدواء المفضل في معالجة آداء الأميب الذي يشمل الإصابة الشديدة في جدار الأمعاء، الخراجة الكبدية والداء الأميب خارج الكبد. يستعمل الميترونيدازول بشكل شائع كمبيد للأميبيا في لعبة الأسماء. تشمل الاستعمالات السريرية الهامة الأخرى للميترونيدازول معالجة *الشعرات والجواريب* والأشعاع الناجمة عن *Gardnerella vaginalis* والجرثبات اللا هوائية (عصبانيات، حبة والمطبات الصمغ).
4. السمية: يشمل التأثير غير المرغوبة للميترونيدازول تخثرات ضمنية، صداع، بول ملون شامق، تشمل الآثار السمية الأكثر خطورة نقص الكريات البيض، دوار وهزل، تشمل المضاعفات الدوائية مع الميترونيدازول تفاعل شبيه بالديسلفورام مع الأيثانول ويؤدي التأثيرات المضادة للتشنج للكرمارين. لم يثبت أمان الميترونيدازول خلال الحمل الإرضاع.
5. *Paramoicin*: هو صان حيوي من الأمينوغليكوزايد يستعمل كخط علاجي ثاني كمبيد للأميبيا في اللعبة العصبية. قد يمتلك بعض الفعالية ضد داء الطفيليات الخفي لدى مرضى الإيدز. تأثيراته غير المرغوبة العصبية شائعة، قد يؤدي امتصاص الجهاز لحدوث صداع ودوخة النعاسات وآلام مفاصل. يستعمل التراسكلين (مثل Doxycycline) أحياناً كمبيد للأميبيا في اللعبة العوية في الحالة العوية الخفيفة.

الأدوية المستعملة في التوكسوبلاسما وداء المتكيس الرئوي

A. Pentamidine

1. آفة التأثير: آفة تأثير البنتاميد غير معروفة ولكن قد تكون مسؤول عن حل السكر أو التداخل مع استقلاب الحمض النووي للأوالي والطفون. إن تراكم الدواء من قبل الطفيليات المتحصنة عليه قد يكون السبب في سميته الاصطناعية.
2. الاستعمال السريري: يمكن استعمال البنتاميدين أحياناً (مرة شهرياً) في الوقاية البدئية والثانوية، على الرغم من تفضيل SMZ-TMP. يستعمل حقناً ووريدياً أو عن طريق الفم لمدة 21 يوماً في معالجة الداء المتكيس الرئوي عند مرضى خضع HIV. يستعمل البنتاميد أيضاً في داء اللقعات (انظر أدناه).
3. السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة الشديدة التالية لاستعماله حقناً خلافاً تنبيه تنفسي يله تشييف تنفسي، هبوط ضغط دموي ناجم عن التوسع الوعائي، هبوط سكر الدم، نقص عدلات، التهاب كبد، والتهاب بكريا، تكون سميتها الجهازية قليلة عندما يستعمل استثنافاً.

E. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMZ)

1. الاستعمال السريري: إن TMP-SMZ هو الدواء الأول المفضل في الوقاية والعلاج من ذات الرئة المتكيس الرئوي (PCP). يوصى بالوقاية به عند مرضى الإيدز عندما تفقد CD4+ هبوط أقل من 200 خلية/ميكروليتر. عادة ما تكون للمعالجة الفعوية ذات التركيب، مصافى القوة ثلاثة مرات أسبوعياً فاعلة. إن نفس النظام العلاجي TMP-SMZ يستعمل في الوقاية ضد التوكسوبلاسما والإنتانات الناجمة عن *Toxoplasma gondii*. يستقلب إعطاء TMP-SMZ فورياً أو وريدياً لتتفوق للمعالجة الفعالة ضد ذات الرئة المتكيس الرئوي.
2. السمية: التأثيرات غير المرغوبة لـ TMP-SMZ تحدث بنسبة تصل حتى 750 من مرضى الإيدز. تشمل السمية اضطراب ضمني، ارتفاع حمى، نقص عدلات ونقص صفيحات، قد تكون هذه التأثيرات خطيرة لدرجة تتطلب إيقاف استعمال الدواء والاستعاضة عنه بأدوية بديلة. (انظر الفصل 46 من أجل معلومات إضافية حول TMP-SMZ).

C. مضادات الفولات Pyrimethamine and Sulfonamides

1. الاستعمال السريري: إن مشاركة البيريميثامين مع السلفوناميد تمتلك تأثيرات تبادلية فعالة ضد التوكسوبلاسما. الفولميدية من خلال الحصار التسلسلي لخطوتين من تركيب حمض الفوليك. كوبريميثامين مع السلفوناميد هو نظام علاجي مفضل في الوقاية من التوكسوبلاسما وهو بديل عن TMP-SMZ أو البنتاميد في الوقاية من ذات الرئة المتكيس الرئوي عند مرضى الإيدز. تشمل المراجعة العامة

للتوكسوبلاسموز إعطاء مشاركة غوية يومياً لمدة 3-4 أسابيع مع حمض الفوليك للتغلب على التأثيرات السمية الدموية. المرضس المتخصصين على السلفوناميدات، يمكن أن يستعمل لديهم الكليثدايميسين مشاركة مع البيريميثامين. إلا حال التهاب الدماغ بالتوكسوبلاسميا لدى مرضى الإيدز، تعطى جرعة عالية من البيريميثامين مع السلفاديازين (أو الكليثدايميسين) ويجب أن يحافظ عليها لمدة 6 أسابيع.

2. السمية: إن إعطاء جرعة عالية من البيريميثامين مع السلفاديازين يترافق بتخريش معدي، التهاب لسان، أعراض عصبية (صداع، ارتق، رجفان، اختلاجات) وسمية دموية (فقر دم ضخم الأرومات، نقص الصفائح)، قد يحدث التهاب كولون موافق للصادات بالمعالجة بالكليثدايميسين.

D. Atovaquone

1. الألية والحرائك الدوائية: يشبه Atovaquone التثاق الإكتروني للمتقدمة ومن المحتمل أن يشبه استقلاب الفولات. استعماله القوي ذو امتصاص ضئيل ويجب أن يعطى مع الطعام ليزيد من جاهزيته الحيوية. غالبية الدواء تفرح في البراز دون تبدل.
2. الاستعمال السريري والسمية: تم الموافقة على استعمال Atovaquone في ذات الربة بالتكيس الرئوي الخفيف إلى متوسط الشدة. وهو أقل فعالية من TMP-SMZ أو البنتاميدين، ولكنه أفضل تحملاً. تشمل التأثيرات غير الشفوية اندفاعات، سعال، غثيان، إقياء، إسهال، حمى اضطراب كبدى.
3. عوامل متفرقة: تشمل الأنظمة العلاجية البديلة المستخدمة في معالجة ذات الربة بالتكيس الرئوي الـ trimethoprim مع الـ dapsone أو Primaquine مع Clindamycin أو Trimeprax مع Leucovorin.

الأدوية المستعملة في داء المثقبيات

- A. Pentamidine: يستعمل بشكل شائع في المراحل الدموية المتأخرة من المرض الناجم عن داء المثقبيات الفاعية والبرونية، ولكنه لا يجرى الحاجز الدموي الدماغي، فإنه يستعمل في المراحل المتأخرة من داء المثقبيات. تشمل استعمالاته السريرية الأخرى داء التكيس الرئوي ومعالجة شكل الكسلا آزان من داء المثقبيات.
- B. Metarsoprol: هذا الدواء هو مركب زونيتي عضوي يشبه أنزيم السلفيدريل، وكونه ينفذ للجملة العصبية المركزية فهو يعتبر الدواء المفضل لمعالجة داء التوم الأفريقي، يعطى الدواء حقناً خلاباً بسبب إحداثه لتخريش ضمني، وقد يسبب أيضاً عود لتعمل اعتلال الدماغ الذي قد يكون معيئاً.
- C. Nifurtimox: هذا الدواء مشتق من الـ nitrofurazone حيث يشبه أنزيمات الـ thyanthionine reductase التوعي للطلقلي. وهو الدواء المفضل في داء المثقبيات الأمريكي وقد أبدى فعالية في داء المثقبيات الجلدي الحظاني. بسبب الدواء سمية شديدة تضم إحداثه للتخس والتخريش الهضمي، وتأثيرات عصبية مركزية.

الجدول 53-3: الأدوية المستعملة في معالجة الحماج الأولى الأخرى.

| اسم الدواء | الاستعمالات الرئيسية |
|-------------------------------|--|
| Metarsoprol | الدواء المفضل في داء التوم الأفريقي (مرحلة عصبية مركزية من داء المثقبيات) وأيضاً يستعمل في الأشكال الحثلية الحظانية من هذا المرض |
| Nifurtimox | داء المثقبيات الناجم عن المثقبيات الكرونية |
| Pentamidine | المرحلة الدموية المتأخرة من داء المثقبيات، ويستعمل أيضاً في ذات الربة بالتكيس الكروني |
| Pentamidine + Sulfadiazine | مشاركة دوائية معضلة في داء التوكسوبلاسميا |
| Sodium Stibogluconate | الدواء المفضل في داء المثقبيات (جميع الأنواع) |
| Summa | الدواء المفضل في المرحلة الدموية المتأخرة من داء المثقبيات (الفاعية والبرونية) |
| Trimethoprim-Sulfamethoxazole | مشاركة دوائية معضلة في علاج التكيس الرئوي الكروني |

D, Suramin، هذا المركب القوي الشوارد هم الدواء المفضل من أجل المراحل الدموية الطفولية من داء المثقبيات الأفريقي (قبل إصابة الحمة العصبية المركزية)، وهو أيضاً علاجاً بديلاً عن الـ ivermectin في داء المثقبيات المثوية (انظر الفصل 54) يستعمل الـ suramin حقناً جلياً ويسبب الحفاعات، جدي، اضطراب هضمي، ومضاعفات عصبية.

الأدوية المستعملة في داء اللشمانيا

للشمانيا، هو طفيلي من الأوليات ينتقل بواسطة الذباب الأكل اللحم، يسبب أمراض مختلفة تتراوح من آفات جلدية أو مخاطية إلى ضخامة كبدية وطحالية مع حمى، **Sodium Stibogluconate** (الانتيموان الخماسي) (التكاثر)، الدواء الرئيس في جميع أشكال المرض، ويبدو أنه يثقل المثقبيات بتثبيط حل السكر أو تأثيراته على استقلاب الحمض النووي، تشمل العوامل البديلة الـ pentamidine (من أجل اللشمانيا الحشوية)، meronidazole (من أجل اللشمانيا الجدية) والـ amphotericin (من أجل اللشمانيا المخاطية الجدية).

قائمة الأدوية

انظر الجداول 53-1 و 53-2 و 53-3.

الأسئلة

التوجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متعمات للمباراة. اختر واحد فقط من الإجابات أو

العبارات المثمرة حيث تكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للملاريا أقل صحة؟
 - (A) إن مشاركة البريماكين مع الكيندأمين هو نظام علاجي بديل في ذات الـ 48 ساعة الأولى للحمى التكرارية
 - (B) الكلوروكين هو مبيد للمثقبيات الدموية ولكنه لا يؤثر على المثقبيات النسيجية المثوية
 - (C) الميفلوكوين يخرب المثقبيات خارج الكرة الحمراء الثانية
 - (D) البريماكين يؤثر بشكل رئيس على مراحل الكرة الحمراء من دورة حياة المصهورات المدراية
 - (E) البروغوانيل يتحول إلى مستقلب تفاعلي مبيد للمثقبيات
2. أي من الأدوية المضادة للملاريا تسبب حالة شبيهة تعتمد على الجرعة تشمل توهج، ترقق جلد، دوخة، غثيان، إسهال، طفح واضطراب رؤيا وضعف سمع؟
 - (A) Amodiaquine
 - (B) Primaquine
 - (C) Pyrimethamine
 - (D) Quinine
 - (E) Sulfadoxine
3. بنجم مقاومة المصهورات تجاه الكلوروكين عن
 - (A) تبدل في نمية المستقل
 - (B) نقص الحامل المتوسط لنقل الدواء
 - (C) ازدياد في فعالية آليات إصلاح الـ DNA
 - (D) التحريض على التثقيب الأنزيمي
 - (E) تثبيط ديهيدروفلوات رينكتاز

الحيوانات **resistant**، سافرت مراراً إلى منطقة الغابات حيث تستوطن مصهورات منجدة مقاومة على الكلوروكين، أخذت معها أدوية للوقاية ولكن برغم ذلك فقد تطور لديها هجمة شديدة من الملاريا بالمصهورات النشيطة.

4. الدواء الذي تناولته للوقاية قد يكون
 - (A) Chloroquine
 - (B) Mefloquine
 - (C) Primaquine
 - (D) Proguanil
 - (E) Pyrimethamine
5. أي من الأدوية التالية يجب أن يستعمل كمعالجة فورية في الهجمة الحادة للملاريا المصهورة التثقية لدى هذه المرأة؟

- Chloroquine (A)
Mefloquine (B)
Primaquine (C)
Pyrimethamine (D)
Quinine (E)

6. أي من الأدوية التالية يجب أن تعطى لاحقاً لكي تتناصل المتكسعات و *Hypnozoites* المتأخرة لدى مريض

- كبدية
Chloroquine (A)
Mefloquine (B)
Primaquine (C)
Proguanil (D)
Quinine (E)

7. أي من العبارات التالية حول مضادات الأميبيا أقل صحة ؟

- (A) *dioxamide furoate* هو مبيد للأميبيا الموجودة في اللعنة
(B) *Emetine* هو مضاد واستطباب عند الحامل والمرضع المصابين بمرض قلبي
(C) *Metronidazole* يمتلك فعالية قليلة في لثة جهاز الهضم
(D) *Paromomycin* ذو فعالية في داء الأميبيا خارج الأمعاء
(E) قد يسبب الاستعمال الجهازي لـ *Iodoquinol* ضخامة درقية واعتلال عصبي محيطي

العبارة 4-9: حضر مريض ذكر يشتكي من عدم راحة أسفل البطن، انتفاخ بطني وإسهال، وضع التشخيص على أنه داء أميبى وتم تحديد التحول الزحاري التسميحي في براز. وصف له دواء عن طريق الفم وشاقت أعراضه الهضمية، حضر موطراً بإسهال شديد زحاري، ألم بالبرقع العلوي الأيمن للبطن نقص وزن، حمى، وضغامة كبدية، شخص له خراجة كبدية زحارية (أميبية) وتم قبول المريض بالمشفى، لديه قصة معالجة دوائية سابقة من أجل اضطراب نظم قلبي ولكنه لا يتناول أدوية اضطرابات النظم بالوقت الحالي.

8. المعالجة المثلى التي يجب تناولها من أجل أعراضة البديلة (التي أشارت إلى خلع معوي خفيف، إلى

- متوسط) هي:
Dioxanide furoate (A)
Emetine (B)
Metronidazole (C)
Metronidazole + dioxanide furoate (D)
Teracetyline (E)

9. النظام العلاجي الأكثر احتمالاً أن يكون فعالاً في معالجة الخراجة الكبدية لدى هذا المريض وتستطيع أن

- تتناصل الخلع المعوي هي:
Chloroquine لوحدة (A)
Dioxanide + Iodoquinol (B)
Emetine + dioxanide + chloroquine (C)
Metronidazole + chloroquine + Iodoquinol (D)
Paromomycin + mefloquine (E)

10. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للأوالي أقل صحة ؟

- (A) تحدث حمى البول الأسود عند المرضى المتحصنين على الكلوويكين
(B) إن الحقن الوريدي للبينتاميدين ينجم عنه هبوط ضغط دموي يهضم جزئياً بالأنترويين
(C) الميترونيدازول هو الدواء المفضل لمعالجة داء المشعرات
(D) إن Nifurtimox هو ذو سمية أصمغائية لبعض الأوالي
(E) *Pyrimethamine* ذو فعل تماثلتي مع *Sulfadoxine* ضد المازريا العادية (حصان تسليطي)

11. يتوافق هذا العامل بشكل شائع مع إحداهن تتنازل التحلل دموي حاد لدى المرض المصابين بعوز *Gl6PD* :

- Chloroquine (A)
Clandamycin (B)
Mefloquine (C)
Primaquine (D)
Quinine (E)

12. رجل عمره 24 عاماً، وبعد عودته من رحلة إلى الجبل ظهر لديه إسهال، يعتقد بأنه ناجم عن شرب مياه نهر بدون تنقية وتعتقد أنه بيدي أعراض الجيارديا. علمت أنه كشف وجود كيمسات أو آثاريف ناشطة في البراز بالتفحص المخبري، قررت أن تعالج المريض تجريبياً بـ

- Chloroquine (A)
Ethinete (B)
Meclozadazole (C)
Pramoxine (D)
TMP-SMZ (E)
13. هذا الدواء يستلزم أن يزيل المثبتات من الدم والمقد المغاوية وهو فعال في المراحل المتأخرة من الجملة العصبية المركزية من داء التوع الإفريقي.
Ethinete (A)
Meclozadazole (B)
Nitrofurantoin (C)
Pentamidine (D)
Suramin (E)
14. البيروثيندازول أقل احتمالاً أن يكون فعالاً في معالجة
(A) الداء الأميبي
(B) داء الجيارديا
(C) داء المكليس الرئوي
(D) التهاب الكولون المشائي الكاذب
(E) داء المشعرات
15. أي من الأدوية التالية يوصى بها كجرعة وحيدة في المعالجة القوية للملاريا غير المتخلطة الناجمة عن
سلالات المصورات النجيلة المقاومة على الكلوروكين؟
Doxycycline (A)
Iodoquinol (B)
Primaquine (C)
Proguanil (D)
Quinine (E)

الأجوبة

1. يمتلك الميفلوكوين العديد من الخصائص المتشابهة مع الكينين، كلا الدوائين ذو فعالية مبيدة للمتطفلات الدموية، وكلاهما يمتلك تأثيرات طفيفة على المتطفلات الثانوية (الكبدية) خارج الكرية الحمراء التي تسبب الحمى الناجمة في الملاريا. (C) الجواب
2. هذه الأعراض المرتبطة بالجرعة هي من التأثيرات غير المرغوبة المميزة لتقويد السكونا (الكينين، الكيفينين) وتسمى الانسحاب بالسكونا (cinchonism). (D) الجواب
3. تحدث المقاومة من خلال نقص فعالية الجملة الناقلة توسط الحامل. (B) الجواب
4. الميفلوكوين هو الدواء المفضل للوقاية في المناطق من العالم الموبوءة بالمصورات المتخلطة المقاومة على الكلوروكين. النظام العلاجي المفضل من الميفلوكوين هو إعطاء جرعة واحدة أسبوعياً قبل السفر ويستمر لمدة 4 أسابيع بعد مغادرة المنطقة. الدوكسي مينكلين هو الدواء البديل في هذا الاستطباب. إن الكلوروكين مع البروغوانيل هو بديل وقائي آخر. (B) الجواب
5. إن الكلوروكين ليس الدواء المفضل من أجل المعالجة القوية للحمية الحادة للملاريا الناجمة عن المصورات المتخلطة وسوف إن يستأصل الأشكال خارج الدمية من الطفيلي. يستعمل الكلين أو الكينيدين في المعالجة حقناً خلالياً للحميات الحادة. (A) الجواب
6. التروماكين هو الدواء المضاد للملاريا الموثوق بتأثيره على المتطفلات النسيجية في الخلايا الكبدية. يبدأ بفعالية 4 أيام من الحمية الحادة، ويجب أن يعطى التروماكين يومياً لمدة أسبوعين. (D) الجواب
7. Paromomycin هو دواء جوي من الأمينوغليكوزيدات يستعمل كدواء احتياطي في معالجة الأميبيا، يؤثر الدواء فقط على المتطفلات في لغة الأمعاء لأن الأمينوغليكوزيدات لا تمتص عندما تملأ عن طريق الفم. (D) الجواب
8. البيروثيندازول مع دواء مبيد للأميبيا الموجودة في اللعنة وهو الطريقة المفضلة لمعالجة التهاب الكولون الأميبي الخفيف إلى متوسط، يستعمل diloxanide furate بشكل شائع بغيره في الخلع المعوي غير العرضي. (D) الجواب
9. إعطاء البيروثيندازول بغيره لمدة عشرة أيام تشتر معاملة فعالة في العديد من حالات خراجة الكبد وهو ذو مميزات كونه مبيد للأميبيا وفعال ضد الجراثيم البلا هوائية، ولكن قد تشل المعالجة ويتسبب المآلج بالكلوروكين. يجب أن تعطى مبيدات أميبيا اللعنة الضمنية لاستئصال الخلع المعوي. إن المعالجة بالأمين هي ممتازة استطباب لدى مرضى ذو المرض الطيفي. (D) الجواب

10. إن انحلال الدم الشديد (حصى البول الأسود) هو اختلاط نادر الآن في معالجة الملاريا بالكينين، لا تحدث حصى البول الأسود عند عدد من المرضى الذين يتحسسون على الكلوروكين. (A) الجواب.
11. ليريماكين هو دواء رئيس يحدث انحلال الدم عند المرضى الحساسين بعقار G6PD. وقد يحدث أحياناً بشكل أقل ثوئياً، خلال المعالجة بالكلوروكين أو الكينين. (D) الجواب.
12. إن داء الجيارديا هو جمع شائع بالآوالي يصيب الأمعاء ناتج عن الجيارديا (اميليكا). إن العديد من الأمعاء تتجم عن تلوث الماء والطعام بالهزاز. الميثونيدازول هو الدواء الأفضل في الـ USA. (C) الجواب.
13. في المراحل المتطورة من داء التوم الإفريقي، يشير الـ Mefloquine الدواء المفضل لأنه، بشكل شبيه مشابه للنتاميدين والسورامين، يصل إلى الجملة العصبية المركزية. إن Nifurtimox هو الدواء الأشيع استعمالاً في داء شاغاس. (B) الجواب.
14. إن الميثونيدازول هو الدواء المفضل الأول في جميع الحالات المؤقتة ما عدا داء التوكس البروني. (C) الجواب.
15. إن كينيدين سلفات هو الدواء القياسي للمعالجة عن طريق الفم في الهجمات الحادة من الملاريا الناجمة عن المسمورات الشجيلة المقاومة على الكلوروكين، يجب أن يستعمل مشاركة مع واحد أو أكثر من أدوية مضادات الملاريا الأخرى مثل التوكسي سيكلين، كلينداميسين أو البيريفيتامين مع سلفانيلازين. (E) الجواب.

54

الأدوية المضادة للديدان

الأهداف

- يجب أن تكون قادراً على:
- تحديد الأدوية المفضلة لمعالجة الأمعاج الشائعة الناجمة عن الديدان الممسودة، المثقوبات، والجعدة.
- وصف آليات تأثير (إذا كانت معروفة)، الميزات الحركية الفارماكولوجية الهامة والتأثيرات السمية الرئيسية لهذه الأدوية.
- وصف الميزات الرئيسية لأهم مضادات الديدان الاحتياطية.

المفاهيم

تمتلك الأدوية المضادة للديدان بني كيميائية، وآليات تأثير وخصائص تختلف فيما بينها. وقد تم كشف غالبيتها بطرق تجريبية، والعديد منها يؤثر ضد طفيليات نوعية، وعدد قليل من هذه الأدوية يخلو من التأثيرات السمية الهامة على خلايا المضيف، بالإضافة إلى التأثيرات المباشرة للأدوية، فإن التفاعلات تجاه الطفيليات المبتة والتي في طريقها للموت قد تسبب سمية خطيرة لدى المرضى. في النص الآتي، تم تقسيم الأدوية في ثلاثة مجموعات بناءً على نوع الديدان المصابة بشكل رئيس (الممسودة، المثقوبات، الجعدة). الأدوية المفضلة والعوامل البديلة المستعملة من أجل أمعاج الديدان مدونة في الجدول 54-1.

الأدوية المؤثرة على الديدان الممسودة

تشمل الديدان الممسودة المعوية الهامة سرورياً والتي تستجيب على المعالجة الدوائية كلاً من الدورة الحادة (الزبل (الديدان الدبوسية)، شمرية الذبل (الريشة (الديدان السوطية)، الصفير (الخراطيني (الديدان الحورية)، المثقوبات، وأنواع الشنكة (الديدان الشصية)، والأسطوانيات البرازية (الديدان الخيطية). هناك أكثر من مليون إنسان في العالم مصاب بالديدان الممسودة المعوية، إن الجمع بالديدان الدبوسية شائع في الـ USA، بينما الديدان الشصية

جدول 1-54: أخصام الديدان الرئيسة والأدوية المستعملة في معالمتها.

| الأدوية البيئية | الأدوية المصنفة | المعامل الخاص |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| | | الديدان الممسودة |
| | | الضفادع الشرايطيس |
| Albendazole, levamisole, pyrantel pamoate | pyrantel pamoate, mebendazole | (الديدان المدودة) |
| | | الطفلة الأمريكية، الطفلات المصغرة |
| Albendazole, levamisole | pyrantel pamoate, mebendazole | (الديدان الشصية) |
| Albendazole, pyrantel pamoate | Mezendozole | شعيرة البيل، الرقبة |
| | | (الديدان المسوية) |
| | | الأسطوانيات البرازية |
| Thiabendazole, albendazole | Ivermectin | (الديدان الخيطية) |
| | | العوزة الحارة البرازية |
| Albendazole | Mebendazole, pyrantel pamoate | (الدوسية) |
| Albendazole, diethylcarbamazine | Thiabendazole | اليرقانة المهاجرة (larva migrans) |
| | | الشعيرة المنكرونية، |
| Ivermectin | Diethylcarbamazine | Brugia malayi |
| Ivermectin | Ivermectin | كلابية الشص، الشعيرة |
| | | داء الفيلق (اللقويات) |
| Mecrimine | Tranquazole | داء التشققات المعوية |
| Chamiquazole | Tranquazole | داء التشققات المعوية |
| | | داء التشققات البرازية |
| Bithionol | Tranquazole | حاشية النسل الوسترونية |
| Praniquazole, emetate, dehydroemetate | Bithionol | الفرقة الكمية |
| | | الديدان الشريطية (الوجدية) |
| | | الشريطية الغزاة |
| Mebendazole | Perisporazole, praniquazole | الشريطية السليمة |
| | Niclosamide, praniquazole | أعضاء العريضة |
| Praniquazole | Albendazole | داء التكيس الشريطي |
| | | الشريطية المبركة |
| Mebendazole | Albendazole | (الكمية العادية) |

والخيطية مستوصفة في جنوب الـ USA.

تشمل الديدان الممسودة اليرقة المهاجرة الجلدية التي تستجيب على العلاج الدوائي، وتشاهد في جنوب أمريكا. تستجيب أنواع التنتية، الدبانية، كلابية الشص، القوسية، الشعيرة المنكرونية (مسبب الفيلق) جميعها على المعالجة الدوائية. يزيد عدد الأشخاص المصابين شامياً بالديدان الممسودة عن نصف بلون.

A. Albendazole:

1. **الآليات:** آلية تأثيره غير واضحة، يعتمد الدواء النشاط الفلوكوزي في كل من اليرقة والخيطيات الكمية، الذي يؤدي إلى نقص تشكل الـ ATP وبالتالي تمنع حركة الطفيلي، قد يشمل تأثير Albendazole أيضاً الأنايب الدقيقة بشكل مشابه لما وصف في الـ mebendazole والتايفانزول.
2. **الاستعمال السريري:** يمتلك الدواء تأثير مضاد للديدان واسع الطيف، وهو الدواء البديل لليرقانة المهاجرة migrants، الاسكاريس والأخصام الناجمة عن الديدان المدودة، المستوطية، الشصية، الدوسية والخيطية. أيضاً فإن Albendazole فعال ضد الدودة الوحيدة الخنزيرية في مرحلة اليرقة.
3. **السمية:** يمتلك Albendazole قلة من التأثيرات السمية خلال الكورس العلاجي، قد يحدث نقص كريات بيض تنكس، تساقط أسنان، وتبدل أنزيمات الكبد بالاستعمال الطويل له. بينت الدراسات السمية القوية الأمان عند الحيوانات تثبيط لنسب المضام وسميته للأجنة.

E. Diethylcarbamazine:

1. **الآليات:** يمنع حركة أجنة الفيلقيا الخيطية بآلية غير معروفة، يزيد حساسيتها لآليات دفاع المضيف.
2. **الاستعمال السريري:** هو العلاج القاتل في الفيلقيا والعلاج البديل عندما يستعمل مشاركة مع الـ Summin.

من أجل داء كلابية الذئب، تشارك أجنة الفيلاريا الخيطية بنسبة أكبر من الديدان الكلبية، يمتص هذا الدواء بسرعة من الجهاز الهضمي ويخرج في البول.

3. السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث صداع، وهن، تعب، وقمة، وتفاعلات ناجمة عن تحور البروتينات من الفيلاريا الميته تشمل حدوث حمى، اندفاعات، آفة عينية، ألم مفصلي وعيني والتهاب أوعية المخاطية. في داء كلابية الذئب، يشمل تفاعل مازوتي Mazzotti R. غالبية هذه الأعراض بالإضافة لهبوط الضغط، حمى، كرب نفسي، إعياء.

C. Ivermectin:

1. الالتهاب: يمرض ال Ivermectin التلقل العصبي بتوسط ال GABA في الديدان الممسودة ويؤدي لعدم حركة الطفيليات، يسهل نزاعها من الجملة الشوكية البطنية، وهو ذات سمية اصطفاائية لأن التلقل العصبي ال GABA عند الإنسان موجود فقط في الجملة العصبية المركزية وال Ivermectin لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.
2. الاستعمال السريري: هو الدواء المفضل في داء كلابية الذئب، يؤثر أكثر من ال diethyl carbamazepine، يسبب حمى عرضية، وتفاعلات عينية، وال Ivermectin أيضاً الدواء المفضل في الأسطوانيات البرازية ودواء بديل في الفيلاريا.
3. السمية: إن جرعة واحدة منه في معالجة داء كلابية الذئب تسبب تفاعلات مازوتي التي تشمل حمى، صداع، دوام، اندفاعات، حكة، تسرع قلب، هبوط ضغط، وآلام في المفاصل، العضلات، والتشنج الشفوي، هذه الأعراض قصيرة الأمد وغالبها يمكن السيطرة عليه بمضادات الهيستامين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

D. Piperazine:

1. إن الالتهاب: يؤدي إلى شلل ديدان الأسكاريس من خلال تأثيره كمقلد لمستقبلات الغابا، تفادى الديدان الشظوية حية بواسطة الحركات الطبيعية.
2. الاستعمال السريري: البيرازين هو الدواء البديل في معالجة الأسكاريس.
3. السمية: إن التخريش الهضمي هو أكثر التأثيرات الجانبية الشائعة، يجب أن لا يستعمل البيرازين عند مرضى اضطرابات الاختلاجية.

E. Piperazine:

1. الالتهاب: يؤثر كمثبط اصطفاائي لتكوين الأنياب الدقيقة والتقاط الفلوكوز في الديدان الممسودة.
2. الاستعمال السريري: البيرازين هو الدواء البديل في معالجة الأسكاريس.
3. السمية: إن التخريش الهضمي هو أكثر التأثيرات الجانبية الشائعة، يجب أن لا يستعمل البيرازين عند مرضى اضطرابات الاختلاجية.

F. Pyrantel pamoate:

1. الالتهاب: إن ال Pyrantel pamoate وشبيهة ال oxantel pamoate يثبته مستقبلات النيكوتين الموجودة في الوصل العصبي العضلي في الديدان الممسودة، يسبب تقلصات عضلية، يليها شلل عضلي ينزع الاستنساب.
2. الاستعمال السريري: البيرانتل باموات هو أحد اثنين من الأدوية المفضلة (مع الميندازول) لمعالجة الأخماج الناجمة عن الديدان الشصية، الدوسية، والذويرة) يمتص الدواء بشكل قليل عندما يعطى عن طريق الفم.
3. السمية: تأثيرات غير المرغوبة قليلة وتشمل اضطراب هضمي، صداع، وضعف.

G. Thiabendazole:

1. الالتهاب: إن الثيابندازول ذو بنية متشابهة مع الميندازول ويمتلك تأثير مشابه على الأنياب الدقيقة.
2. الاستعمال السريري: الثيابندازول هو الدواء المفضل للأشكال الحشرية للهجرة "emigrans" المهاجرة ودواء فعال في معالجة الأسطوانيات البرازية، واليرقة المهاجرة الجديدة، والأخماج بالديدان الخيطية، يمتص الثيابندازول بسرعة من الجهاز الهضمي ويستقلب بالإنزيمات الكبدية، يمتلك الدواء تأثير مضادة للالتهاب وتأثيرات معززة للمناعة لدى المضيف.
3. السمية: تشمل التأثيرات السمية حدوث تخريش هضمي، صداع، دوخة، ناس، نقص الكريات البيض، سلة دموية، وتفاعلات تحسسية تشمل ركودة صفراوية داخل كبدية.

الاعمال تتجمل عن موت الطفلي تضم حمى، تشنجة و اعتلال عقد الفايه والندفام جلدى.

مهارة حفظية: المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات عند التعامل

يستعمل الميندازول بشكل واسع في أخراج الديدان الممسومة ولكنها مضادة للاستطباب عند التعامل بسبب احتمال سُميتها للأجنة، تذكر الأدوية المستعملة في معالجة أخراج الجراثيم، الفطور، والأوالي الفنتينات،

1. أي الأوية تستطيع أن تتذكرها حيث تفوق مخاضوها الذي الحامل هو أيتها؟

2. أي من تستطيع أن تتذكرها التي تعتبر مضادة للاستجابات لدى الحامل بالحالة الطبيعية ولكن قد تستعما. إذا قُبلت فإِنَّها على. مضادها؟

جواب المذاكرة الحفظة بظهره في آخر هذا الفصل.

الأدوية المؤثرة على المنقوبات

تشمل الخبثات الهامة سريرياً أنواع التشنجات (الفلوك الدوبينية، تبين أن تصيب 150 مليون شخص في العالم)، *Cionorchis sinensis* (الفلوك الكبدي، مستوطن جنوب شرق آسيا)، جانيهة النامسل اليوسنرومانية (الفلوك الرئوي، مستوطن في شبة القارة الآسيوية والهندية)، فيلن أخماج الفلوك تستجيب بشكل جيد على Praziquantel، مع بعض الاستثناءات.

Praxiquantel, A

١. الألف: يزيد المرآزي كوانتيل من نموذجية الغشاء تجاه الكليسيوم مسبباً تقلصاً مميزاً بدنياً ومن ثم تصاب عضلات المثقيات بالشلل. يشبه ذلك تشنج فوهات وموت المثقيات.

2. الاستعمال السريري: يعتقد البرازي كوانتيل طريف واسع كمشاكل للبدان في كلأ من أخماج المثقوبات والبدين الشريطية، في الدواء الفضل في آراء النشطات (جميع الأنواع)، Clonorchiasis في وجانية التماسل والناجمة من طوك الأمام، الدقيقية والغنية، وآراء هبال ضد أشكال النشطات غير الناضجة والأجمل، في كوانتيل هو أحد العوامل المضطلل (مع التيكوزايد) في أخماج التامة من كبدان الشريطية (جميع أنواع البدين الشريطية) في معالجة الداء الشريطي الحس.

• الحوائك الشراكية لوجبة: ذو امتصاص سريع من الجهاز الهضمي، وتستقلب عن طريق الكبد إلى مواد مغذية.

السامة: تشمل التأثيرات غير المرغوبة الشائعة حدوث صداع، دوار، توهل، وبشكل أقل تواتراً تخويف شخصي، اندفاع هضمي وحمى. وهو متنازع استجابات في الأهمية العينة لبدء التحفيز الشريطي.

[Bathione] - 1'

1. الاستعمال السريري: إن brothionol هو الدواء المفضل في معالجة داء الشريطيات (الشلوك الكبدي لدى النشأة) وهو دواء بديل في جانية الناسل. آفة التأثير غير معروفة وهو ذو فعالية عن طريق الفم ويصحب بالآثار الجانبية.

2. السمعة: تشمل التأثيرات غير المرغوبة حدوث غشيان وإقياء وإسهال وآلام بطنية، دوخة وسمعة ضبابية، وبشكل أقل ثآليل، يمكن أن يحدث حمى، غثاس، بيلة بروتينية ونقص الكريات البيض.

Metritronate، هو طليعة دوائية فوسفورية عضوية تتحول في الجسم إلى مشد كوليني استرلين dicalthronate. يؤثر المستقلب الفعال بشكل مفرد ضد الحشرات النجسية (سمية حشرات البلهارزيا). تحدث التأثيرات السمية من التسمم الكوليني. لذلك،

١٠. Oxemiquinone: الدواء مفيد بشكل محدود في الأورام الناجمة عن داء اللشعيات المانوسومية، يؤثر على الأشكال غير الناضجة الذكورية والأشكال الكبدية من اللشعيات، الدوية تأثير شائع غير مرغوب وقد يحدث أيضاً صداع، تقيؤ، غثاس، وبخلة، تشمل تبعات موت الخلايا ازدياد العضلات شري، وإرشاحات رئوية، لا يمنع هذا الدواء لدى الحامل أو المرضع، وفي سداة اضطرابات اختلالية.

الأدوية المؤثرة في الديدان الوحيدة (الديدان الشريطية)

هناك أربع أنواع من الديدان الشريطية الهامة سرورياً هي: الشريطية الخنزير (دودة البشر)، الشريطية المسلحة (دودة الخنزير تسبب تشكل كيسات شريطية في الدماغ والعينين)، العريضة (دودة السمك)، و داء الكيس الحبيبي (دودة الكلب والتي تسبب الكيسات المائية في الكبد، الرئتين، والدماغ). الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة أخماج الديدان الوحيدة هي البرازي كوانتيل (أنظر أعلام) والتينكلوزاميد.

A. Nidossamide:

1. الألية: قد يؤثر التينكلوزاميد عن طريق المسفرة النكسدية غير المزدوجة أو بتثبيط الـ ATPase.
2. الاستعمال السريري: هو أحد الدوائين المفضلين (مع البرازي كوانتيل) لمعالجة الأخماج الناتجة عن الديدان الشريطية البقرية، الخنزيرية السمك، ولكنه غير فعال في داء الكيس الشريطي (حيث يستعمل الـ Albendazole أو Praziquantel) أو مرض الكيسات المائية الناتجة عن داء الكيس الحبيبي (حيث يستعمل الـ Albendazole). إن رأس وشذف الشريطية تقتل عادة، ولكن لا تتأثر اليموض بالدواء، التينكلوزاميد هو دواء فعال في الأخماج الناتجة عن داء الفلوك الأمعاء الخيطية والدقيقة.
3. السممية: التأثيرات السمية عادة خفيفة ولكن تضم اضطرابات هضمية، صداع، انتفاخات، وجع، قد تجمع بعض هذا التأثيرات من الامتنصاص الجهازي للمستحضات الناتجة عن تنويع الطفيليات.

قائمة الأدوية

أنظر الجدول 54-1.

الأسئلة

التوجيهات:

كل من العبارات الخرفقة أو غير التامة في هذا القسم تتبع إجابات أو متممات للإجابة، اختر جواباً واحداً فقط أو ممتن للإجابة بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. كل الأدوية التالية تكون فعالة ضد الديدان المسودة، أي منها يسبب شلل عضلي من خلال تثبيط مستقبلات الغالب الناقل المشيعة؟
 - (A) Albendazole
 - (B) Diethylcarbamazine
 - (C) Mebendazole
 - (D) Piperazine
 - (E) Pyrantel Pamoate
2. مريض مصاب بضمخ الشفرة الشريطية يجب أن يعالج بالتينكلوزاميد، أي من الممارات التالية فيما يتعلق بالدواء أقل صحة؟
 - (A) الدواء غير فعال ضد العودة الشريطية الكلية
 - (B) التينكلوزاميد فعال ضد أنواع الشريطية والعريضة
 - (C) من المحتمل أن يصاب المريض بالحمى بأكل اللحم أو السمك النيئ أو غير المطهي بشكل جيد
 - (D) التينكلوزاميد فقط فعال ضد الديدان المعوية
 - (E) الدواء سوف يقتل بيوض الطفيلي
3. مبشر من شيكاغو أرسل ليعمل في منطقة جغرافية من أمريكا الوسطى حيث تستوطن كلابة الضفء المتلوية، الأخماج الناتجة عن هذه الديدان المسودة التسمجية (داء كلابية الضفء) تكون السبب الرئيس لما يدعى عمى النهر (river blindness)، حيث تهاجر أجنة الليلاريا الخيطية عبر الأنسجة الجلدية وتتركز في العينين، أي من الأدوية التالية يمكن أن تستعمل وقائياً لمنع حدوث داء كلابية الضفء؟
 - (A) Bithionol
 - (B) Ivermectin
 - (C) Naclamside
 - (D) Oxamniquine
 - (E) Suramin
4. شخص من غير المواطنين تطور لديه داء كلابية الضفء في منطقة مستوطنة سوف يعالج طبيعياً بـ Ivermectin ومن المحتمل أن يعاني من تفاعل مازوتي، أي من الممارات التالية فيما يتعلق بهذا التفاعل أقل صحة؟

- (A) إن تناول ماريوت أكثر شدة لدى البالغين من الأشخاص المقروءين معاً هو لدى البالغين من المواطنين الأصغر.
- (B) تشمل الأعراض عادة حدوث صداع، ضعف، انقطاع، آلام عضلية، قيوط مسطحة، ووذمة محيطية.
- (C) هذا التفاعل ناجم عن سمية دوالية
- (D) تخفف NSAIDs والستيرويدات من أعراض هذا التفاعل
- (E) ينجم هذا التفاعل عن قتل أجنة الفيلاريا الحبيطة
5. أي من العبارات التالية حول الهيرانتيل يأمريت أقل صحة؟
- (A) فعال بشدة في أخماج الديدان الدبوسية
- (B) تأثيراته على الوصل العصبي العضلي مشابهة لتأثير السكسوتيل كولون
- (C) تتفق آثاره السمية بشكل رئيسي بتسبيل البنفسج بسبب أن كمية قليلة من الجرعة القوية تمتص فيما
- (D) تعادل فعالية الدواء فعالية التيفينوزاميد في معالجة أخماج الديدان الشريطية
- (E) يقتل الدواء الديدان الكهنة في الكولون ولكنه لا يؤثر على البيوض
6. مثالب يدرس الطب في جامعة كارينيه تطور لديه حمى، شعيرة، وإسهال ناجمة عن داء النشقات المسمومة، ويوصف له Oxamiquine، أي من العبارات التالية حول المعالجة المتوقعة صحيحة؟
- (A) ليس فعال في المراحل المتأخرة من العلاج
- (B) عند مريض لديه قصة اختلاجات سابقة، فإنه يوصى بشموله بنشاش خلال المعالجة
- (C) الدواء فعال في الأشكال الأخرى من داء النشقات
- (D) ال Oxamiquine داء آمن خلال الحمل
- (E) يحصر الدواء مستقبلات ال GABA في المثوبات
7. شاب كوري عمره 22 عاماً انتقل حديثاً إلى مونتسونا، لديه أعراض داء الفلوك الكبدية (Cononerehiosis)، (قصة: ألم بطني علوي، زيادة حمضيات)، على افتراض أنه كان يتعاشي في وطنه مع الفلوك الكبدية الشرقي المتوسطي ولديه أيضاً أعراض داء الفوساء (عدم راحة بطنية، إسهال، فقر دم ضعيف الأورومات)، قد يكون ناجماً عن تناول السمك النيئ من البحيرات بالقرب من الحدود الكندية، أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة كلأ من داء الفوساء وداء الفلوك الكبدية لدى هذا المريض؟
- (A) Alendazole
- (B) Ivermectin
- (C) Levamisole
- (D) Niclosamide
- (E) Praziquantel
8. أي من الأخماج التالية الناجمة عن الديدان أقل احتمالاً أن تستجيب على المعالجة على الفوراني كوانتال؟
- (A) الكيسنة العنبرية
- (B) داء الديدان الخلفية الخمسة
- (C) جائنية النمل
- (D) خمج الدودة الشريطية الخنزيرية
- (E) داء النشقات
- العبارة 9-10: راعي غنم يعيش شالية أيام السنة في جبال نينادا الشرقية قبل بالمشش كونه مصاباً بكيسات كبدية (الداء الكيسي) يعزى إلى إثنان بالشرقية الحبيبة، دودة الكلب، رضخ إجراء جراحة لاستئصال الكيسات.
9. أي من الأدوية أكثر احتمالاً أن تكون مفيدة نوعاً ما في حالته؟
- (A) Albendazole
- (B) Ivermectin
- (C) Niclosamide
- (D) Oxamiquine
- (E) Suramin
10. حيث أن المريض سوف يخضع للمعالجة الدوائية بعد أشهر، فيجب أن تتم مراقبة الآثارات السمية على:
- (A) الأضاد
- (B) الكلية
- (C) الكبد
- (D) الأعضاء الحبيطة
- (E) الشبكة
11. أي من التغيرات غير المرغوبة التالية تحدث باستعمال الميثيدازول خلال معالجة الإصابة بالديدان المعسودة الحوية؟

- (A) يرقان زكودي صفراوي
(B) عتات قرنية
(C) تفاعل مازوتي
(D) اعتلال أعصاب محيطي
(E) ليس كل ما ذكر أعلاه

12. طفل مصاب بسوء التغذية عمره 12 عاماً يعيش في منطقة ريفية في جنوب USA يشتكي من ضعف وحس وسدال وآلم بطني وزيادة حمضات، أخبرتك والدته بأنها شاهدت ديدان نحلية طويلة في براز طفلها. ويعيش الأحيان مع وجود الدم، ثم تثبت التشخيص المفترض بالأسكاريس بوجود بيوض الصقر الحراطيني في البراز. وكذلك أظهر الفحص المخبري البيولوجي الحيوي وجود بيوض الفتاكة الأمريكية، الدواء الأكثر احتمالاً لأن يكون فعالاً في معالجة هذا الطفل هو

- (A) Diethylcar crabazime
(B) Ivermectin
(C) Mebendazole
(D) Niclosamide
(E) Praziquantel

توجيهات (العبارة 13-17): تتبع هذه القصة التاريخية بأسئلة مناقشة، اكتب باختصار الإجابات (2-5 جمل) ثم قارن إجاباتك مع تلك المعطاة في آخر قسم الإجابات.

امرأة عمرها 20 عاماً مصابة جيدة خطفت لثرونها بمرحلة وبرنامج دراسي، تم تعليمها ضد الكزاز، البنتونيد، الكلور، والحصى الصفراء، أخذت لقولون ملاعي حقناً عضلياً (IGIM)، وفي كينيا أخذت الكلوروكين والفانيسين (هيدروميثامين وسلفادوكسين) للوقاية من الملاريا، بعد عشرة أسابيع، كانت واحدة من 15 طالباً (من أصل 15 طالب في المجموعة) كمريضة بالحصى، ألم بطني، إسهال غير مدس، تكون لديها بعد خمس أيام ألم بالظهر ومن ثم فقد قدرتها على السير. أظهر فحص البراز وجود منشقات مانسوني، وقد شخص لديها داء المنشقات مع التهاب نضاع عارض.

عولجت بإك Oxamniquine ونقلت إلى الـ USA، حيث أظهر تقييمها وجود شلل رخو مع نقص حس المعدن وحس الحرارة في جلد القدمين، فحص المسائل المعاني الشوكي أظهر تكاثر الخلايا اللمفية (pleocytosis) وارتفاع البروتين، كانت الفحوصات المعوية للمغفرات والعوامل المرضية الفيروسية سلبية، لم يظهر تصوير النخاع الشوكي وجود كتل قلبية بحاجة إلى عمل جراحي.

عولجت المريضة بالبرازي كوانثيل، وجرعات عالية في الكسماميتازول، تحسنت الوظيفية الحركية والجمعية لديها، وخلال شهر بدأت تتجول بالمساعدة في مركز التأهيل.

13. لماذا كانت هذه المريضة تتناول الكلوروكين والهيدروميثامين، وسلفادوكسين من أجل الوقاية من الملاريا؟
14. لماذا استعمل Oxamniquine في المعالجة البديلة لداء المنشقات في هذه الحالة؟ ما هي تأثيراته غير المرجوة المتوقعة؟
15. لماذا يختلف البراز كوانثيل عن الأدوية الأخرى المستعملة في داء المنشقات؟ ما هو المعروف حول آلية التأثير؟
16. ما هي التأثيرات غير المرجوة المتوقعة للبرازي كوانثيل؟
17. لماذا وصف الديكساميثازون؟

الأجوبة

1. الهيموزين والـ Ivermectin (ليس مدون في السؤال) كلاهما يسبب شلل عضلي في الديدان الممسوسة بتأثيرهما على مستقبلات GABA. يرخي الهيرانتيل بأموات المضطرب بخصاره المستقبلات النيكوتينية، بسبب داء إيتل كاريامالزين أيضاً ارتباطاً عضلياً، ولكن الآلية غير معروفة، مركبات البثراميدازول (البثاميدازول،

- مينيندازول) ترتبط بالـ *alpha - tubulins* في الديدان فتتجمعت ليثبت الأثر، الجواب (D).
- يستعمل التيكوزاميد غالباً في معالجة أخماج الديدان الشريطية حيث أنه فعال عادة كجودة وحيدة، يمتص بشكل قليل من المسيل الهضمي، ويسبب بضع تأثيرات جانبية، يبطل الدواء رؤوس وتقطع الديدان الشريطية ولكنه لا يؤثر على اليربوض، الجواب (E).
- يقي الـ *Ivermectin* من داء كلابية الذئب وهو الدواء المفضل في المعالجة الهجومية للمرض، الأدوية الأخرى الفعالة فقط عند كلابية الذئب المتقدمة هي الـ *diethylcarbamazine Seramin* (ليس مدمنة في السؤال)، ثم تعد ثرومن مضطربة الصمعة، كالمعالجة *diethylcarbamazine* من أجل داء كلابية الذئب، حيث أنه أقل فعالية وأكثر سمية من الـ *Ivermectin*، السورامين ذو تأثير سمي على الكلية، الكبد والجهاز العصبي ولم يعد تستعمل وقتاً، في هذه الحالة، الجواب (B).
- يُجمع تعامل مازوتي عن التاليف القاتل للـ *Ivermectin* على أجنة الفيلاريا الخيطية وترتبط شدة هذا التفاعل بتحميل أجنة الفيلاريا الخيطية الطفيلية، تحدث يترافق أكثر مع شدة أكبر عند الأشخاص غير المواطنين الأصليين من الأشخاص الأصليين في المناطق المستوطنة، سوف يحدث التفاعل بأي دواء قادر على قتل أجنة الفيلاريا الخيطية، وهو ليس سمية دوائية، الجواب (C).
- تعالج فعالية البيرناتيل باموات فعالية الميندازول في معالجة الأخماج بالديدان الديوسية، ولكنه ليس فعالاً في معالجة الأخماج الناجمة عن الديدان الشريطية، الجواب (D).
- قد يسبب الـ *Oxamniquine* اختلاجات، خاصة لدى الأشخاص ذوي حساسية سابقة باضطرابات اختلاجية، مثل هؤلاء الأشخاص يجب أن يقيأوا بالشفا أو يبالغوا بتأثيري كوانتيل، إن البرازي كوانتيل فعال ضد كل مراحل المرض الناجمة عن داء منشقات المنسوية، بما فيها ضخامة الكبد والطحال المتقدمة، يستعمل بشكل واسع في المعالجة الهجومية، الدواء غير فعال في الأمراض الأخرى من داء المنشقات، وهو مناسب واستطاب عند العامل، الجواب (B).
- البرازي كوانتيل هو الدواء المفضل في الأخماج الناجمة عن الفلوك الكندي الشرقي (Oriental) وعن شريطية السمك، كلا النوعين من الإثنيات تنتقل بشكل رئيس عن طريق أسماك السمك النور، التيكوزاميد هو أحد الدوائين المفضلين من أجل أخماج دودة شريطية السمك (مع الداء كوانتيل)، ولكنه ليس فعال ضد الـ *Cimorchis Simensis*، إن البيرناتيل غير فعال في أخماج شريطية السمك ولكنه مفيد في دودة القنبريز الشريطية في المرحلة البرفانية (داء المنكيس الشريطية)، الجواب (A).
- يمتلك البرازي كوانتيل طبعاً واسع الفعالية تشمل العديد من الديدان الشريطية والمشتويات، ولكن في مرض الكيسية العدائية، يمتلك الدواء فعالية قليلة لأنه لا يؤثر في القضاء البشري (الانثاشي) للشريطية المسوكة الحية الموجودة في الكيسات المائية، الجواب (A).
- إن المعالجة المثالية للكيسات المائية هو استئصالها الجراحي، يستعمل البيرناتيل بجرعات عالية لمدة 3 أشهر أو أطول، في الكيسات المثلية الكيسية يتم تعيين نسبة الشتاء بالكماش أو اختفاء الكيسات، لأقل من 40، الجواب (A).
- يحدث ارتفاع أنزيمات الأميلور المنسفرز بؤثر كبير (15-20 نسبة الحدوث) خلال العلق العلوي المعالجي المرفوعة حتى لدى المريض حين الترقان لدى فئة من المرضى، باستثناء الوطيفة الكبدية، لا تتطلب الأجهزة العضوية الأخرى المدة مراقبة دورية، الجواب (C).
- إن جرعات الميندازول المطلوبة من أجل معالجة الديدان المعصودة غالباً ما تكون خالية من التأثيرات غير المرفوعة حتى لدى المريض حين الترقان لدى فئة من المرضى، قد يحدث اضطراب حضمي عند الأطفال الصغار إصابة شديدة بالاسكاريس، مع صداع خفيف ودوخة، الجواب (E).
- الميندازول والبيرناتيل باموات (ليس مدمن في السؤال) هي أدوية مفضلة لمعالجة الأخماج المشتتة الناجمة عن الديدان الشسبية والمروعة، إذا أصيب هذا المريض أيضاً بشعيرة الشرب الدافئة (الديدان السوطية)، فإن الميندازول سوف يكون أكثر فعالية من البيرناتيل باموات، الجواب (C).
- إن المصروفات للطفلة المنفوعة على التيكوزين، مشوشة في الفصد في المناطق الريفية بما فيها كينيا، وإن الاستعداد الوقائي للتكوزين لوحده صدف فن يتنى من الإثبات، على الرغم من استعمال البيوتوماتين، ستوفوكسين وقتاً، ولكنه ليس الدواء المفضل، إن الجرعات الأسبوعية من الميفلوكوين قبل أسبوع من دخول المنطقة الموبوءة، وخلال مدة الإقامة لمدة 4 أسبوع عند العودة هي الطريقة المفضلة.
- إن الـ *Oxamniquine* فعال ضد داء المنشقات المنسوية المتناضعة وغير المتناضعة (ولكن ليس ضد المنشقات الأخرى)، على الرغم من إمكانية حدوث التفاعلات، إن الاستعمال البشري للدواء يفترض أنه مبنى على تحديد يربوض الطليقي في البراز، وسهولة إعطاء الدواء (فعال نوعياً)، تشمل التأثيرات غير المرغوبة للـ *Oxamniquine* حدوث دوخة، صداع، ناس، تعريض هضمي، وجع، التأثيرات الحتمية التي تكون ناجمة عن موت الطفيلي تشمل ازدياد الحمضات، الرشحاحات زلوية وشرى، قد تسبب الجرعات العالية من الـ *Oxamniquine* أهاسات واختلاجات.

15. البرازي كوانتيل هو الدواء المفضل في الأعماج التاجم عن كل أنواع المنشقات. يزيد هذا العامل من نقوية الغشاء الخلوي للطفيلي تجاه الكلسيوم، مسبباً تلتصماً بدنياً ومن ثم شللاً في العضلات. يصبح الغلاف ذو فجوات ويتخلل مسبباً موت الطفيلي.
16. أن أشع التأثيرات السمية للبرازي كوانتيل هي التوسع، صداع، دوخة، تخريش هضمي، شرى، وحصى. بعض هذه التأثيرات قد تكون ناجمة عن موت الطفيليات.
17. تستعمل المستروليدات القشرية السكرية لتثبيط الاستجابات المناعية والالتهابية للمضيف بما فيها التفاعلات الناجمة عن ترسب البيوض في الأوردة وحول النخاع الشوكي.

جواب المهارة الحفظية: المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات عند الحامل

1. يصنف الدواء بالترتيب X بالنسبة لخطورته عند الحامل (من قبل الـ FDA) إذا كانت مخاطر استعمال عند الحامل أكبر من فوائده المحتملة ولقد أثبت أن هذه الأدوية تسبب تشوهات جنينية واجهاضات عند الإنسان. تضم هذه الأدوية الـ Ribavirin المضاد للفيروسات، الـ quinine مضاد الملاريا، الـ Bithionamide وthalidomide استعمالاً في أعماج المتطورات أيضاً من أدوية المجموعة X.
2. بالنسبة للأدوية مصنفة بالمجموعة D من حيث خطورتها لدى لحامل من قبل الـ FDA، فهناك إثبات بوجود ضرر لدى استعمالها عند الإنسان، ولكن فوائدها الفعالة قد تتفوق على هذه الخطورة، بمعنى آخر، هي ليست مضاداً استطباب مطلقاً عند الحامل. الأدوية الأكثر أهمية في هذه المجموعة هي: الامينوغليكوزيدات (جينتاميسين) والنتراسيكلينات. على الرغم من أن الفلوروكينولونات لم تصنف بالمجموعة D ولكنها لم يتم الموافقة عليها من قبل الـ FDA لاستعمالها لدى الحامل، والعديد من الأدوية الأخرى يجب أن تستعمل بحذر. أو نأشدها في حال توفر أدوية بديلة.

55 المعالجة الكيميائية للسرطان

الأهداف

يجب أن تكون قادرة على:

- وصف العلاقة ما بين حرائك الحلقة الخلوية وآلية تأثير والاستعمالات السريرية للأدوية المضادة للسرطان.
- تحديد المجموعات الرئيسية للأدوية المضادة للسرطان. وصف آليات التأثير للأدوية الرئيسية في كل مجموعة.
- وصف الأنثبات التي تطور فيها الخلايا الورمية المقاومة تجاه الأدوية.
- تحديد الأدوية المستعملة في البراسخ (الأنظمة) العلاجية للأمراض التشريحية الأكثر شيوعاً ووصف حرائكها النفاذمكولوجية وتأثيراتها السمية. فهم النسب المستحسن للمشاركة الكيميائية الورمية والمعالجات الراقية (المتقدمة).

جدول 55-1: الأثار.

| الخصائص | الآثار |
|---|--|
| أدوية نوعية للتأثير على الحلقة الخلوية (CCS) | مواد مضادة للسرطان تؤثر بشكل انتقائي على الخلايا الجذعية الورمية عندما تكون بمرحلة الانقسام الخلوي، ولا تؤثر على تلك الخلايا عندما تكون بمرحلة G ₀ أو مرحلة الراحة |
| أدوية غير نوعية للتأثير على الحلقة الخلوية (CCNS) | مواد مضادة للسرطان تؤثر على الخلايا الجذعية الورمية عندما تكون بمرحلة الانقسام الخلوي وتؤثر أيضاً على تلك الخلايا عندما تكون في طور الراحة |
| فرضية لتأثيرات القتل - Log ₀ K11 hypothesis | مفهوم يستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطان، ويعني ذلك على أن الأدوية المضادة للسرطان تقتل نسبة ثابتة من مجموعة الخلايا الورمية. وليس عدد ثابت من الخلايا الورمية، مثال: الخ. القتل سوف يتقصر مجموع الخلايا الورمية بقدر حجم واحد، مثل 990 من الخلايا سوف تستأصل |
| نسبة التمثع | نسبة الخلايا النشطة للانقسام في مجموع الورم |
| المعالجة الوقائية Rescue therapy | وصف مستقلات داخلية المنشأ لمعكسة وأثرات الأدوية المضادة للسرطان على الخلايا السليمة (غير نشطة) |

المفاهيم

تتطلب معالجة السرطان تنوع في الأدوية المختلفة التأثير على عدة مواقع مختلفة مستهدفة (الشكل 55-1).

حرائك الحلقة الخلوية السرطانية:

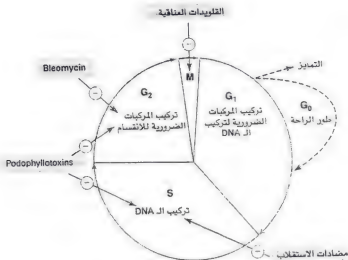
A. حرائك الحلقة الخلوية: تعتبر حرائك مجموعة الخلايا السرطانية والحلقة الخلوية السرطانية ذات أهمية حاسمة على التأثيرات والاستعمالات السريرية للأدوية المضادة للسرطان. تؤثر بعض الأدوية المضادة للسرطان بشكل نوعي على الخلايا الورمية الخاصة للانقسام (أدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية: CCS). وأدوية أخرى (غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية CCNS) تقتل الخلايا الورمية في كل من مرحلة الانقسام الخلوي ومرحلة الراحة للحلقة الخلوية. أدوية CCS تعتبر عادة أكثر فعالية في طور معين من الحلقة الخلوية (الشكل 55-2). وتؤثر أدوية CCS بشكل خاص في مجموعة كبيرة من الخلايا الورمية في طور التكاثر (مثل عندما تكون نسبة النمو عالية).

B. فرضية الخ. القتل: تؤثر الأدوية السامة للخلايا بالحرائك من النموذج الأول: الجرعة المعطاة، تقتل نسبة ثابتة من مجموع الخلايا أكثر مما تقال عدد ثابت من الخلايا، تقترح فرضية الخ. القتل بأن الخلايا الورمية التي يتم القضاء عليها بالأدوية المضادة للسرطان تخضع لتأثيرات لاثباتية. مثال ذلك: الخ. القتل من جرعة دواء فعال سوف تقتص من مجموع الورم السرطاني من 10^{12} إلى 10^3 (مجموعة القتل $10^{12} - 10^3$ أو 999×10^3 خلية). نفس هذه الجرعة سوف تقتص من المجموع البشري من الخلايا من 10^{14} إلى 10^3 (تقتل 999×10^{14} خلية). في كلا الحالتين، الجرعة التي تقتص عدد الخلايا الورمية بثلاثة نسب حجمية أو 3 الخ.

C. المقاومة على الأدوية المضادة للسرطان: إن المقاومة ضد الأدوية من المشاكل الرئيسة في المعالجة الكيميائية للسرطان. تشمل آلية المقاومة الآتي:



الشكل 55-1: مجموعات الأدوية المضادة للسرطان.



الشكل 55-2: مراحل الحلقة الخلوية التي تكون حساسة للأدوية نوعية التأثير (CCS). خضع الخلايا السليمة والتشوية. يجب أن تمر بمراحل الحلقة الخلوية قبل وأثناء الانقسام الخلوي. تأثيرات الأدوية CCS ربما ليست نوعية لتطور خاص. ولكن الخلايا الورمية أكثر استجابة للأدوية النوعية (أو المجموعات الدوائية) في المراحل المشار إليها. الأدوية ذات التأثير غير النوعي على لجنة الخلية (CCNS) تؤثر على الخلايا الورمية بينما تكون بمراحل الانقسام الفعّال وكذلك تؤثر على مرحلة الراحة (G0).

1. ازدياد إصلاح DNA: إن ازدياد نسبة إصلاح DNA الخلايا الورمية قد يكون مسؤولاً عن المقاومة وهو ذو أهمية خاصة في غالبية العوامل المؤلفة والـ Cisplatin.
2. تشكل عوامل لاقطة: تزيد بعض الخلايا الورمية من إنتاج عوامل الـ Thiol اللاقطة (مثل الغلوتاثيون)، التي تتداخل مع الأدوية المضادة للسرطان وتشكل أنواع تفاعلية تمتلك ألفة الكترونية (electrophilic). هذه الألية مسؤولة عن المقاومة تجاه الـ Bleomycin العامل المؤلكل، anthracyclines و cisplatin.
3. تبدل في الإنزيمات المستهدفة: التبدلات في المواقع الأنزيم الحساس للدواء، ديهيدروفولات ريدكتاز، وازدياد التركيب الأنزيمي هي آليات مقاومة الخلايا الورمية تجاه الميتوترزات.
4. نقص تفعيل مثالبس النواء: إن مقاومة مضادات الاستقلاب البورينية (Thioguanine، Mercaptopurine) ومضادات الاستقلاب البيريميدين (Fluorouracil، Cytarabine) يمكن أن تنجم عن نقص فعالية أنزيمات الخلايا الورمية المطلوبة لتحويل مثالبس الأدوية إلى المستقلبات السامة للخلية.
5. تعطيل الأدوية المضادة للسرطان: ازدياد فعالية الأنزيمات القادرة على تعطيل الأدوية المضادة هي ألية مقاومة الخلية الورمية لغالبية مضادات الاستقلاب البورينية والبيريميدينية.
6. نقص تراكم الدواء: يشمل هذا الشكل من المقاومة المتعددة للدواء ازدياد التعبير عن المورثة الطبيعية (MDR1) من أجل بيتا غلوكوبروتين موجود على سطح الخلية. هذه الجزئية الناقلة مسؤولة عن تسريع إخراج (efflux) العديد من الأدوية المضادة للسرطان إلى خارج الخلايا المقاومة.

العوامل المؤلفة

تشمل العوامل المؤلفة المؤلفة الخردل الأروسي، nitrosoureas، (mechlorethamine، cyclophosphamide، [CCNU] Lomustine، [BCNU] Carmustine، etoposide)، وأدوية أخرى تؤثر جزئياً كعوامل مؤلفة تشمل procarbazine و dacarbazine.

العوامل المؤلفة هي أدوية غير نوعية التأثير في الحلقة الخنوية (CCNS)، تشكل أنواع جزئية تفاعلية لتشكل المجموعة المحبة للنواة على أساس الـ DNA، بشكل نمطي على الأزوت رقم 7 (N-7) في القوانين، إن الارتباط المتصالب لأسس DNA يتم بشكل مزدوج شاذ ويؤدي لانتشطار شريط الـ DNA. تحدث المقاومة الخلوية الورمية للأدوية من خلال ازدياد إصلاح الـ DNA، تقص نمطية الدوائية أو إنتاج عوامل لاقطة مثل الثيول.

A. Cyclophosphamide:

- 1- الحرائك الفارماكولوجية: يتوسط الميتوكرم P450 الكبد التحول الحيوي للسيلوفوسفاميد إلى مضاد ورمي فعال، أحد منتجاته التقيضية هو acrolein.
- 2- الاستعمال السريري: تشمل استعمالات السيلوفوسفاميد لحقوما لأهودجكين، سرطان الثدي والمبيض، والتوروريلاستوما.
- 3- السمية: اضطراب هضمي، تهيج نقي عظام، تساقط أشعار من التأثيرات غير المرغوبة المتوقعة، التهاب الثلاثة الشذية الناجم عن الـ acrolein قد يتقص بالإماسة الشديدة وباستعمال mercaptoethansulfonate (mesna)، قد يسبب السيلوفوسفاميد سوء وظيفة كلية، وانسداد رئوي ومتلازمة SIADH (متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار).

B. Mechlorethamine:

- 1- الألية والحرائك الفارماكولوجية: يتحول هذا المركب غليوياً في الجسم إلى منتج سامي تفاعلي.
- 2- الاستعمال السريري: من المعروف جيداً استعماله في طريقة MOPP (انظر أدناه) لعداء مودجكن.
- 3- السمية: اضطراب هضمي، تهيج نقي العظام، تساقط أشعار شائع الحدوث، ويمتلك تأثيرات Vesicant ملحوظة.

C. Carmustine (BCNU) و Lomustine (CCNU):

- 1- الحرائك الفارماكولوجية: إن كلا من BCNU و CCNU هي مركبات nitrosoureas ذات انحلالية عالية بالدم تستعمل عموماً للحلقة العصبية المركزية.
- 2- الاستعمال السريري: يستعمل BCNU و CCNU كعلاج مشاركة في معالجة أورام الدماغ.
- 3- السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة اضطراب هضمي، تهيج نقي عظام وسوء وظيفة الكلية العصبية المركزية.

D. Cisplatin و carboplatin:

- 1- الحرائك الفارماكولوجية: يستعمل الـ Cisplatin وريدياً، يتوزع في غالبية الأنسجة وي طرح دون تبدل عن طريق الكلى.
- 2- الاستعمال السريري: يستعمل الـ Cisplatin بشكل شائع كمركب في برامج معالجة كارسينوما الخصية وسرطانات المثانة، الرئة والمبيض، يمتلك Carboplatin استعمالات متشابهة.
- 3- السمية: يسبب Cisplatin اضطراب هضمي، وسمية دموية متوسطة وسمية عصبية (التهاب أعصاب محيطي وأذية عصبية سمية) وسمية كلوية، قد تقص الأذية الكلوية باستعمال المانيتول مع الإماسة التدرية، Carboplatin أقل سمية للكلية من الـ Cisplatin وأقل احتمالاً في إحداث القيظ ونقص السمع، ولكنه يمتلك تأثير أكبر كمثبط لنقي العظام.

E. Procarbazine:

- 1- الأليات: هو عامل تفاعلي يشكل بيروكسيد الهيدروجين، الذي يحدث جنور حرة تسبب انتشطار شروطة DNA.
- 2- الحرائك الفارماكولوجية: هو مركب يشترك في غالبية الأنسجة عند إعطاءه موضعياً، بما فيها السائل الدماغي الشوكي، وي طرح عن طريق الاستقلاب الكبدي.
- 3- الاستعمال السريري: يستعمل هذا الدواء بشكل أسامسي كأحد مركبات نظام MOPP لمعالجة داء مودجكن.
- 4- السمية: يثبط البروكاربازين نقي العظام ويسبب تخريش هضمي، سوء وظيفة الكلية العصبية المركزية، اعتلال عصبي محيطي، وتضاعفات جلدية، يثبط العديد من الأنزيمات بما فيها MAO وذلك المسؤولة عن الاستقلاب الكبدي، وقد حدثت تشكلات شبيهة بالـ disulfiram عند إشراكه مع الكحول. هذا الدواء مولد لأليضاض الدم.

6. عوامل مؤلفة أخرى: يستعمل أحياناً Busulfan في الأليضاض النقوي المزمن، بسبب قصور كلوي، ثيف رثوي، وتصيغ جلدي. Decarbazine يستعمل في داء مودجكن كجزء من نظام ABVD، بسبب تساقط أشعار، اندفاعات جلدية، اضطراب هضمي، تهيج عظام، سمية ضيائية، متلازمة شبيهة بالأشولوزا.

مضادات الاستقلاب

تتشابه مضادات الاستقلاب بنويهاً مع المركبات داخلية المنشأ وتعاكس حمض الفوليك (methotrexate)، البورينات (thioguanine, mercaptopurine) أو البيرييميدين (cytarabine, fluorouracil)، وهي ذات تأثير نوعي على الحلقة الطويلة تؤثر بشكل رئيس على المرحلة S من الحلقة الخلوية. تظهر أماكن تأثيرها على سبيل تركيب DNA في الشكل 3-55. إضافة لتأثيراتها السمية على الخلايا التشنجية، فتمتلك المضادات أيضاً تأثيرات مثبطة للمناعة، بعض استمالاتها في الأمراض التشنجية مدونة في الجدول 55-2.

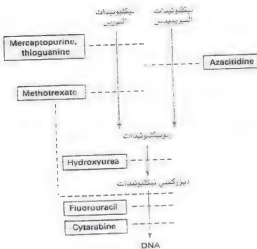
A. Methotrexate:

- آليات التأثير والمقاومة: الميتوتركزات هو ركيزة ومثبط لأنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز. يؤدي هذا التأثير لإنقاص تركيب التيميديلات، نيكلويدات البورين والحموض الأمينية وذلك يتدخل باستقلاب الحمض النووي والهروتين، يبدو أن تشكل مشتقات متعددة الفلوتامات للميتوتركزات ذات أهمية من أجل تأثيراتها السمية. تشمل آليات مقاومة الخلية البورمية إنقاص تراكم الدواء، تبدلات في حساسية الدواء أو فعالية ديهيدروفولات ريدكتاز، ونقص تشكل المشتقات عديدة الفلوتامات.
- الحرائك الفارماكولوجية: إن الإعطاء الفموي والوريدي للميتوتركزات يعطى توزيعاً نسجياً جيد باستثناء الجملة العصبية المركزية. لا يستقلب الميتوتركزات وتعتمد تصفيتها على وظيفة الكلى، الإمالة الكافية مطلوبة للوقاية من تشكل البلورات في الأنابيب البولية.
- الاستعمال السريري: يفيد الميتوتركزات في الكورينوكارسينوما، الأبيضاض الحاد، لمفاوياً لإهودجكن ولنفوما الخلايا T الجلدية، وسرطان الثدي، يستعمل الميتوتركزات أيضاً في التهاب المفاصل الروماتيزي والصداف وكبحض.
- السمية: تشمل التأثيرات غير المرغوبة تثبيط نقي العظام، تأثيرات سمية على الجلد والقشاة المخاطية للأنبوب الهضمي (التهاب مخاطيات). قد يلجأ لإنقاص التأثيرات السمية للميتوتركزات على الخلايا السليمة بإعطاء حمض الفولينيك (Leucovorin)، تدعى هذه الطريقة بالمعالجة الوقائية باللوكونيرين Leucovorin rescue. لقد أدت المعالجة المتعددة بالميتوتركزات إلى سمية كبدية وارتشاحات رئوية، تعزز سمية الميتوتركزات بالساليسيلات، NSAIDs، سلفوناميدات، سلفونيل يوريا.

B. Mercaptopurine (6-MP) and Thioguanine (6-TG):

- آليات التأثير والمقاومة: إن كأ من الميركاتيورين والثيوغوانين من مضادات الاستقلاب البورينية. يتعمل كلا الدواءين بآليات هيبوكراتين غوانين غوسفوريبوزيل ترانسفيراز (HGPRTases) إلى نيكلويدات سامة تثبط أنزيمات عديدة تتوسط استقلاب البورين.

التركيب الحيوي لد DNA



الشكل 3-55: أماكن تأثير مضادات الاستقلابية على سبيل تركيب DNA.

جدول 2-65: أمثلة مختارة للمعالجة الكيميائية الفعالة ضد السرطان.

| التشخيص* | المعالجة العلاجية الشائعة المختارة |
|--|--|
| ابيضاض لمفاوي حاد | التحريض: doxorubicin + asparaginase + prednisone + vincristine مع أو بدون cyclophosphamide, mercaptopurine, methotrexate والحفاظة. |
| الابيضاض النقوي الحاد | التحريض: cytarabine + daunorubicin مع أو بدون etoposide, ما بعد التحريض: cytarabine + أدوية أخرى. |
| كارسينوما الثدي (مرحلة I) | طريقة CMF: cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil, أو doxorubicin + Methotrexate (طريقة CAF), Tamoxifen عند إيجابية المستقبل الهرموني. |
| كارسينوما الثدي مرحلة II | كما مين أعلاه، إضافة إلى trastuzumab (بروتين HER2) مع أو بدون مثبطات (Aromatase) |
| ساركوما Ewing | vincristine + Doxorubicin + Cyclophosphamide |
| لقوما هودجكين | طريقة ABVD: doxorubicin + (Adriamycin) bleomycin + vincristine + uredoxime |
| لقوما اللاهوجكين، بوركيث أورومات لمفاوية أو منتشرة | طريقة PEB: cyclophosphamide + doxorubicin + prednisone مع أو بدون methotrexate |
| كارسينوما الرئة صغيرة الخلايا | مشاركات متعددة تشمل cyclophosphamide, cisplatin, doxorubicin, etoposide و vincristine |
| كارسينوما الثدييات | مع أو بدون Leuprolide, fluoramide, أدوية إضافية تشمل goserelin, buserelin, nafarelin |
| كارسينوما الخصية | طريقة BEP: cyclophosphamide + cisplatin + bleomycin |
| دم وليف | مع أو بدون Vincristine + Daunorubicin + cytarabine |

*السرطانات التي تستجيب على المعالجة الكيميائية وتصل مدة البقاء لدى المرضى وأحياناً تكون شافية

- تتمثل مقاومة الخلايا الورمية إنضاض فعالية أنزيم HGPRTase، أو ربما أزيداً إنتاجها من قبل الفوسفاتاز القلوية التي تعطل التيكلوثيريدات السامة.
- الحوائل الفارماكولوجية، يمتلك الميركاتوبورين والثيوانين جاهزية حيوية منخفضة ناجمة عن الانتقالات بالعبور الأولى بالأنزيمات الكبدية، إن استقلاب 6-MP بالأكزانتين أكسيداز يمكن أن يتسبب بالـ Allopurinol.
- الاستعمال السريري: تستعمل مضادات استقلاب اليورين بشكل رئيس في الابيضاض الحاد والابيضاض النقوي المزمن.
- السمية: إن تثبيث نقي العظام من حيث بالجرعة، وقد يحدث سوء وظيفة كبدية (زركوبه صفراوية، يرفان، تغر).

C. (Ara-c) Cytarabine

- البيات الشاشر والمقاومة: إن السيتارابين (ميتوزين أرابينوزيد) مضاد لاستقلاب السيبريدين، يتعمل بواسطة أنزيمات الكيناز إلى Ara-CTP، وهو مثبط لأنزيمات DNA بوليميراز، من بين جميع مضادات الاستقلاب، فإن السيتارابين هو الأكثر نوعية على المرحلة S في الحلقة الخلوية الورمية، تحدث المقاومة للسيتارابين كتسبب لنقص الالتقاط أو نقص التحول إلى Ara-CTP.
- الحوائل الفارماكولوجية: يستعمل عن طريق الخلال، بتسريب وريدي بطيء، قد يعمل إلى المستويات المجدوة في السائل الدماغي الشوكي، بطرح Ara-C عن طريق الاستقلاب الكبدية.
- الاستعمال السريري: إن السيتارابين هو مركب عام في طرق معالجة الابيضاض الحاد.
- السمية: يسبب ARA-C تخريش عصبي وتشبه نقي عظام، وقد سببت الجرعات العالية منه سمية عصبية (سوء وظيفة دماغية والتهاب أعصاب محيطي).

D. (5-FU) Fluorouracil

- البيات: يستقلب فلورويوراسيل إلى 5-فلورو-2-ديوكسي يوريدين 5'-غوسفات الأحادي (5-FdUMP)، الذي يثبط تركيب timidylate ويؤدي إلى موت thymineless الخلايا. تشمل البيات المقاومة نقص 5FU أزيد داخلية timidylate synthase ونقص الفعالية الأوزومية لبدا السراء.
- الحوائل الفارماكولوجية: عندما يعطى عن طريق الوريد، يتوزع الفلورويوراسيل بشكل واسع إلى السائل الدماغي الشوكي، يفرز رئيس عن طريق الاستقلاب.

3. الاستعمال السريري: يستعمل 5FU في سرطانات المثانة، الثدي، الكولون، الرأس والرقبة، الكبد والمبيض، قد يستعمل الدواء موضعياً من أجل كارسينوما الخلايا المسطحة القاعدية وفرط التقرن.
4. السمية: اضطراب هضمي، تثبيط نقي عظام، تساقط أشعار.

21 Plant Alkaloids القلويدات النباتية

من أهم هذه الأدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية (CCS) هي القلويدات الفانقية (vincristine, vinblastine)، البودوفيلوتوكسين (teniposide, etoposide) والتكسان (docetaxel, paclitaxel).

A. Vincristine و Vinblastine:

1. الأليات: إن الفينلاستين والفنكريستين سموم مغزلية، حيث تمنع بلعمة tubulin إلى الأنابيب الدقيقة (microtubules)، تمنع تشكل المغزل الانقسامي. تؤثر تشكل رئيس في المرحلة M في الحلقة الخلوية السرطانية. قد تكون المقاومة ناجمة عن ازدياد خروج الدواء من الخلايا الورمية عبر ناقل غشائي للدواء.
2. الحرائك الفارماكولوجية: يجب أن يعطى الدواء عن طريق الوريد، يتم تصفية كلا الدواءين بشكل رئيس عن طريق الكلى. يعترفان غالبية الأنسجة ما عدا السائل الدماغي الشوكي. يتم تصفية كلا الدواءين بشكل رئيس عن طريق الكلى.
3. الاستعمال السريري: إن الفنكريستين هو أحد مركبات MOPP و COP في نظام المشاركة العلاجية المستعمل في الليمفوما الحاد، اللقموما. ورم ويلمز والكرويكارسينوما. بينما الفينلاستين هو أحد مركبات ABVD المستعملة في داء هودجكن ويستعمل في اللقموما الأخرى، التوربيلاستوما، كارسينوما الخصية وساركوما كابوزي.
4. السمية: يسبب الفينلاستين اضطراب هضمي، تساقط أشعار، تثبيط نقي العظام. لا يسبب الفنكريستين تثبيط، خطير لنقي العظام ولكن له تأثيرات سمية عصبية وقد يسبب غياب انعكاسات، التهاب أعصاب محيطي، وانسداد معوي.

B. Etoposide و Teniposide:

1. الأليات: يزيد Etoposide من تقويض ال DNA، من المحتمل عن طريق تداخله مع التوبوايزوميراز II، أيضاً يثبط النقل الإلكتروني في الميتوكوندريا، الدواء هو أكثر فعالية في المراحل S المتأخرة و G0 المبكرة من الحلقة الخلوية. Teniposide يمتلك خصائص فارماكولوجية مشابهة جداً.
2. الحرائك الفارماكولوجية: يتمس Etoposide بشكل جيد بعد إعطاء عن طريق الفم ويتوزع في غالبية أنسجة الجسم، يفرغ Etoposide بشكل رئيس عن طريق الكلى ويجب إنقاص الجرعة في حال ضعف الوظيفة الكلوية.
3. الاستعمال السريري: تستعمل هذه الأدوية في أنظمة المشاركة الدوائية في كارسينوما الرئة (صغيرة الخلايا)، البروستات، والخصية.
4. السمية: بسبب Etoposide و Teniposide تخريش هضمي وتساقط أشعار وتثبيط نقي النظام.

C. Paclitaxel و Docetaxel:

1. الأليات: هي ذوات سامة للمغزل وتؤثر بشكل مختلف عن القلويدات الفانقية. تمنع تشكل الأنابيب الدقيقة إلى معانيات أحادية من tubulin.
2. الحرائك الفارماكولوجية: يعطى Paclitaxel و Docetaxel عن طريق الوريد.
3. الاستعمال السريري: تستعمل ال Taxanes في سرطانات الثدي المتقدمة للثدي والمبيض.
4. السمية: يسبب Paclitaxel نقص الدلالات، نقص صفائح، نسيجية حدوث غالبية من اعتلال الأعصاب المحيطي ومن المحتمل أن يحدث تفاعلات فرط حساسية خلال تعريض الدواء، بسبب Docetaxel سمية عصبية وتثبيط نقي العظام.

Antibiotics المضادات

هذا التصنيف للأدوية المضادة للتشوهات مبني على عوامل عديدة غير متشابهة بنيوياً، تشمل: daunorubicin, mitramycin, doxorubicin, mitomycin, dactinomycin, bleomycin.

A. Doxorubicin و Daunorubicin:

1. الأليات: تستطع هذه الأنتراسيكلينات أن تتدخل بين القائيات الأساسية (base pairs)، تثبيط التوبوايزوميراز II، وتولد جذوراً حرة. وهي تحصر تركيب DNA و RNA، وتسبب أيضاً تمزق غشائي، وهي دوية غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية (CCNS).
2. الحرائك الفارماكولوجية: يجب أن يعطى Doxorubicin و Daunorubicin عن طريق الوريد. ويستقبلان في الكبد والمنتجات تفرج بالصفراء والبول (اللون الأحمر ليس بيلة دموية).

2. الاستعمال السريري: Doxorubicin: هو أحد مركبات نظام ARVD العلاجي المستقل في معالجة داء هودجكن والمستعمل في معالجة أورام الثدي، الساركومات، سرطان الشدي والبطانة، الرئة والبيض، الاستعمال الرئيس في داء dannonrubicin في معالجة الايضاض الحاد، Idarubicin، مركب جديد من الأنترايساينكلين، أثبت استعماله في الايضاض النقوي الحاد.
4. السمية: يثبط خلا الدوائين نقي العظام، اضطراب هضمي، تساقط أشعار شديد، من تأثيراتها غير مرغوبة المميزة هي السمية القلبية، والتي تشمل اضطرابات بدنية في تخطيط القلب الكهربائي (مع احتمال اضطراب نظم) وتطور بطيء لاحتلال عضلة قلبية وقصور قلب احتقاني، Decarazoxane، لاقط للجذور الحرة، قد بقي ضد الانسداد القلبي. إن المستحضرات الليوزومية لـ doxorubicin قد تكون أقل سمية، (Liposome)، هو حويصل أو وعاء مؤلف من طبقة أو اثنان من الشحوم الفوسفورية يستعمل طبياً لإيصال الدواء لداخل الجسم.

E. Bleomycin

1. الأليات: إن bleomycin هو مزيج من الببتيدات السكرية قادرة على استحداث جذور حرة ترتبط مع DNA وتسبب تجزئة شريطه، وتثبط تركيب الـ DNA. إن bleomycin من الأدوية نوعية التأثير في الحلقة الخلية (CCS) حيث تؤثر في الطور G من الحلقة الخلية السرطانية.
2. الحرائك الدوائية والسمية: يجب أن يعطى الدواء عن طريق الخلال، يتعمل بالأمينوببتيداز التجميعية، ويخرج بعض منه دون تبدل في البول.
3. الاستعمال السريري: هو أحد أدوية الأنظمة العلاجية لداء هودجكن وسرطان الخصية، ويستعمل أيضاً في معالجة اللمفوما وكارسينوما الشائكة الخاليا.
4. السمية: يسبب سوء وظيفة الرئة (التهاب رئة، تليف)، ذات تطور بطيء ومرتبطة بالجرعة، إن تفاعلات فرط الحساسية شائعة أيضاً (قشعريرة، حمى، صدمة قلبية)، تفاعلات جلدية مخاطية (تساقط أشعار، شكل قفازات، غرط تقرن).

C. Doctinomycin

1. الأليات والحرائك الدوائية والسمية: من الأدوية ذات التأثير غير النوعي على الحلقة الخلية (CCNS)، حيث ترتبط مع الشريط الضاعف للـ DNA وتثبط تركيب DNA المعتمد على الـ RNA، ويجب أن يعطى الـ Doctinomycin عن طريق الخلال، وكلاً من الدواء ومستقبلاته تخرج عن طريق الصفراء.
2. الاستعمال السريري: يستعمل الـ Doctinomycin في الميالوما وورم ويلمز.
3. السمية: يسبب هذا الدواء تثبيط نقي عظام، تفاعلات جلدية وتخريش هضمي.

D. Mitomycin

1. الأليات والحرائك الدوائية والسمية: Mitomycin هو من الأدوية غير النوعية التأثير على الحلقة الخلية (CCNS) تستقلب بالإنزيمات الكبدية وتشكل عامل مؤلّك يرتبط بشكل معترض مع DNA، يعطى الدواء وريدياً ويخرج بشكل سريع عن طريق الاستقلاب الكبدية.
2. الاستعمال السريري: إن Mitomycin فعال ضد الخلايا الورمية نافضة الأكسجة ويستعمل بالأنظمة العلاجية في: (أ) تسريع الشفاء لنقي العظم، (ب) السدة (البنكرياس، والرئة).
3. السمية: يسبب الـ Mitomycin تثبيط شديد لنقي العظام وسمية قلبية وورمية وكلوية وكبدية.

مهارة حقلية: تمثيل السمية الدوائية المضادة للسرطان (انظر الفصل (33))

يعتبر تثبيط نقي العظام من المظاهر السمية لثائية الأدوية المضادة للسرطان، ما هي الأدوية المؤثرة الآن لمعالجة فقر الدم، نقص العدلات وإعادة خزن الصفيفحات عند المرضى المعرضين للمعالجة الكيميائية للسرطان؟ جاب المهارة الحقلية في آخر هذا الفصل.

العدول الجينية المضادة للسرطان

1. الستيرويدات القشرية السكرية: prednisone هو أكثر الستيرويدات القشرية السكرية استعمالاً في المعالجة الكيميائية للسرطان. يطبق هذا الستيرويد في الأنظمة العلاجية للايضاض اللغفاوي الحاد والمزمن، داء هودجكن (نظام MOFF)، والنفيمات الأخرى، سميتها موصوفة في الفصل 39.
2. الهرمونات الجنسية: تستعمل الستيرويدات والبروجسترونات والاندروجينات في بعض السرطانات المعتمدة على الهرمونات تشمل عن التوازن الهرموني flouxymesterone، هو ستيرويد أندروجيني قد يستعمل

عند التماس المصابات بسرطان الثدي متطور. تستعمل أحياناً الستيرويدات الاستروجينية (مثل diethylstilbestrol) لمعالجة سرطان البروستات عند الرجال.

- C. معاكسات الهرمون الجنسي: Tamoxifen، هو مثقل جزئي لمستقبل الاستروجين، يخصص لـ: تضاد الاستروجين مع مستقبلاته في الخلايا السرطانية الحساسة للاستروجين في نسيج الثدي، يستعمل الدواء في كارسينوما الثدي ذات المستقبلات الإيجابية ويمكن أن تقي من سرطان الثدي عند النساء ذوات الخطورة العالية. إن Tamoxifen يمتلك فعالية في كارسينوما بطانة الرحم المقاومة للبروجسترون ولكنه قد يفعل مستقبلات الاستروجين في الخلايا البطانية ويسبب فرط تصنع وتشنج. تشمل سميتها غثيان، إقياء، وهبات ساخنة، نزف مهبلي، فرط كلس الدم، سوء وظيفة عنقية، وذمة محيطية، Toremifene هو معاكس استروجيني جيد يستعمل في سرطان الثدي المتطور. Flutamide هو معاكس اندروجيني يستعمل في كارسينوما البروستات، تشمل التأثيرات الجانبية تئدي، هبات ساخنة، وسوء وظيفة كبدية.
- D. مشابهاة الهرمونية المحررة للغونادوتروپين، nafarelin و goserelin، Leuprolid هي مثقلات لـ GnRH. عندما توصف بجرعات ثابتة فهي تحافظ على مستويات دموية ثابتة تحرر LH و FSH التخلي. تمتلك هذه العوامل فعالية تعادل دي أنيل ستيلميترين في كارسينوما البروستات وتسبب تأثيرات جانبية أقل، قد بسبب leuprolide ألم عظمي، تئدي، بيلة دموية، غثانة، ضمور خضمية.
- E. مثبطات الـ Aromatase، يشهد الـ Anastrozole و letrozole أنزيم aromatase المسؤول عن تحفيز تحويل الاندروستيديون (طليعة اندروجينية) إلى الاستروجين (كهرمون استروجيني). يستعمل كلا الدواءين في سرطان الثدي المتطور، تشمل السمية غثيان، إسهال هبات ساخنة، ألم عظمي وفكري، وذمة محيطية.

عوامل متنوعة مضادة للسرطان

- A. Asparaginase، هو أنزيم التركيز البلاسمي لـ asparagine، يستعمل في معالجة سرطانات الخلايا التائية autotrophic (ايضاض ولقومات) التي تحتاج إلى asparagine لنموها. يعطى الـ asparaginase وريدياً وقد بسبب تفاعلات فرط حساسية شديد، التهاب بنكرياس حاد ونزف.
- B. Mitoxantrone، هو مركب anthracen قد يؤثر عن طريق الفكة أسس DNA، يستعمل مع أنظمة علاجية في الإبيضاض الحاد الممتد وكارسينوما الثدي، من تأثيراته السمية تثبيط نقي العظام، تأثيرات هضمية واضطراب نظم قلبي.
- C. Interferons، الـ interferons هي بروتينات سكرية داخلية المنشأ ذات تأثيرات مضادة للورم. مثبطة للمناعة ومضادة للفيروسات، الفا - انترفيرون (الفصل 56) فعال ضد عدد من الأورام بما فيها ابيضاض نخوذج hairy cell (خلية مشعرة)، المرحلة المبكرة من ابيضاض النخوي المزمن، ولقومات الخلية التائية، تشمل التأثيرات السمية للانترفيرون تثبيط نقي عظام وسوء وظيفة عصبية.
- D. الـ Rituximab وحيدة النسيلة، هو من الأضداد وحيد النسيلة للبروتين السطحي في خلايا لقوما هودجكين. يستعمل حالياً في المعالجة التقليدية المضادة للسرطان (مثل سيكلوفوسفاميد + فينكريستين + بروفينزون) في اللقومات. الـ Trastuzumab هو من الأضداد وحيدة النسيلة للبروتين السطحي في سرطانات الثدي التي تمتلك زيادة في التعبير البروتيني لـ HER2. تشمل السمية الحادة لهذه الأضداد غثيان، إقياء، قشعريرة، حصى، صداع. Rituximab يرافق استعماله بتفاعلات فرط حساسية وتثبيط نقي عظام. Trastuzumab قد بسبب وظيفة قلبية تشمل قصور القلب الاحتقاني.

استراتيجيات المعالجة الكيميائية للسرطان

- A. مبادئ المشاركة العلاجية: إن المعالجة الكيميائية، بمشاركة الأدوية المضادة للسرطان تزيد عادة من لثايريم القتل بشكل ملحوظ، وفي بعض الحالات ذات تأثيرات سائدة (انظر B أدناه). غالباً ما تكون المشاركات سامة للخلايا السرطانية المتخافضة الأمشاج وتقي من تطور المستعمرات المقاومة. إن المشاركة الدوائية باستعمال أدوية نوعية (CCS) وغير نوعية (CCNS) القاتلة على الحلقة الخلوية قد يكون سامة للخلايا السرطانية في مرحلة الانقسام والراحة. المبادئ التالية تعتبر هامة في انتقاء الأدوية المناسبة للاستعمال في المعالجة الكيميائية المشتركة:

- (1) يجب أن يكون كل دواء فعال عندما يستعمل لوحده ضد سرطان معين.
- (2) يجب أن يمتلك الدواء آليات تأثير مختلفة.

- (3) يجب أن تكون المقاومة الدوائية المتصالية أقل ما يمكن.
(4) يجب أن تكون التأثيرات السمية للأدوية منتظمة (الجدول 3-55).

B. أمثلة عن مشاركة العلاج الكيميائي:

1. داء هودجكين:
a. نظام MOPP: يشمل ميكلورثامين، أو نوكوفين (شكروستين)، بروكاربازين، والبرفيرزون، تعتبر هذه الطريقة فعالة وكانت المعالجة الرئيسية للمرحلة III و IV من هذا الدواء لمدة سنوات، وقد استبدلت الآن. من أجل المعالجة البدينية بنظام ABVD.
b. نظام ABVD: ادرياميسين (دوكسوروبيسين)، بليوميسين، فينلاستين وديكاربازين، إن نظام ABVD متساوي بالفعالية ويبدو أنه أقل إحداثاً للعقم والخباثات الثانوية (الايبيضاض) من نظام MOPP. في حال أصبحت التشوهات مقاومة فقد يكون نظام MOPP هو النظام البديل.
2. لقوما لاهودجكين: يستعمل غالباً نظام COP الذي يشمل سيكلوفوسفاميد، أو نوكوفين (شكروستين) وبيروندزون قد يشترك أو لا يشترك مع الدوكسوروبيسين (COP-D).
3. كارسينوما الخصية: نظام PVB البلاتينول (ميميزلاتين)، فينلاستين ويليوميسين هو العلاج الأصلي، وقد أدخل نظام (PEB) حيث يستبدل الفينلاستين بـ etoposide ذو فعالية متكافئة وأفضل تحملاً، حيث يعتبر الآن الخط الأول.
4. كارسينوما الثدي: تشمل المعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي استعمال نظام CMF (سيكلوفوسفاميد، ميثوترإكزات، فلورويوسيل) مع أو بدون ال Tamoxifen، أو نظام CMF حيث يحل دوكسوروبيسين (أريداميسين) مكان الميثوترإكزات. يضاف Tamoxifen (أو toremifene) إلى مثل هذا النظام في حال السرطانات الإيجابية المستقبل، وقد يضاف Trastuzumab إذا كانت الأورام تمتلك زيادة في تعبير بروتين HER2.

C. استراتيجيات إضافية في المعالجة الكيميائية للسرطان:

1. المعالجة المتقطعة (انتيبضية pulse therapy): تشمل إعطاء معالجة بجرعات عالية جداً وبفترات متقطعة للدواء المضاد للسرطان، الجرعات ذات سمية شديدة فيما لو استعملت بشكل متواصل تسمح المعالجة الدوائية المكثفة كل 3-4 أسبوع بتحقيق تأثيرات أعظمية على الخلايا التشنجية على إعطاء فرصة لشفاء وتحسن التبدلات السمية المناعية والمناعية بين الجرعات، يستعمل هذا النوع من النظام العلاجي بنجاح في الابيضاض الحاد وكارسينوما الخصية وورم ويلمز.
2. التوقيت والتعزيز (Recruitment and Synchrony): تشمل استراتيجية التعزيز الاستعمال البديهي للأدوية غير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية لتحقيق لتأثيرهم قتل للخلايا السرطانية، الذي ينجم تعزيز تقسام الخلية التي كانت في طور الراحة سابقاً G₀ من الحلقة الخلوية، ثم يوصف لاحقاً أدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية حيث تكون فعالة ضد الخلايا المنقسمة، مما قد يحقق نسبة قتل أعظمية. التوقيت Synchrony مقارنة متشابهة، أحد الأمثلة القلويدات العنقية vinca alkaloids لتوقف الخلايا السرطانية بالمرحلة M، ثم تعالج لاحقاً بدواء آخر ذو تأثير نوعي على الحلقة الخلوية.

جدول 3-55 أمثلة منتظمة من التأثيرات السمية للأدوية المضادة للسرطان.

| اسم الدواء | السمية |
|----------------|---|
| Bleomycin | التهاب رئوي، تلف رئوي، فريد تصبغ، خاصة (ساقط أشعار)، لا تملأ نقي العظام |
| Cisplatin | سمية كلوية، سمية أذنية، تثبيط نقي عظام |
| Cetoposide | تثبيط نقي العظام، التهاب مثانة نزلي (يعطي mela)، ساقط أشعار، ارتشاحات رئوية، |
| Doxorubicin | تثبيط نقي عظام، سمية قلبية (متأخرة غالباً، يعطي مستحضرات dexazone أو liposomal) |
| Etoposide | تثبيط نقي عظام، ساقط أشعار |
| Fluorouracil | تثبيط نقي عظام، تشنجات قلبية ومعدية معوية، وسوء وظيفة قلبية |
| Mercaptopurine | تثبيط نقي عظام، ركود صفراوية، وتشنجات قلبية ومعدية معوية، والتهاب بكترياس |
| Methotrexate | تثبيط نقي عظام، تشنجات قلبية ومعدية معوية، انشماع كبدي وسوء وظيفة الكلى، لاحظ ذلك بأن حمض الفوليك (leucovorin rescue) يستعمل بشكل قياسي |
| Paclitaxel | تثبيط نقي عظام، اعتلال عيني محيطي، ساقط أشعار |
| Rituximab | تثبيط نقي عظام حمي، عوارضات تفاقمات فريد الحساسية |
| Trastuzumab | حمي، عوارضات سوء وظيفة القلب |
| Vinblastine | تثبيط نقي عظام، ساقط أشعار، ألم فكي وعيني |
| Vincristine | اعتلال عيني محيطي، اعتلال عضلي أليكمي، لا يحدث نقي العظام |

مثل الصبغارين ذو التأثير النوعي على المرحلة S، ربما يؤدي ذلك لتأثير قاتل أعظمي على مجموعة الخلايا التشويبة.

3. **المعالجة الوقائية** *Rescue therapy*: يمكن في بعض الأحيان التخفيف من التأثيرات السمية للأدوية المضادة للسرطان باستراتيجية المعالجة الوقائية (المنقذة). مثال ذلك ربما تعطي جرعات عالية من الميثوتريكزات لمدة 36-48 ساعة وتتتهي قبل حدوث السمية الشديدة لخلايا الأنثيوب الهضمي ونقي العظام، يوصف الـ *Leucovorin* (formyl tetrahydrofolat)، الذي يتراكم بشكل ثابت في الخلايا السليمة أكثر من الخلايا التشويبة، هذا يؤدي لإنقاذ الخلايا السليمة لأن *Leucovorin* يتفادى مرحلة ديهيدروفولات ريدكتاز خلال تركيب حمض الفوليك.

تلتقط *Mercaptoe thansulfante* (mesna) الـ *acrolein* المتحرر من الميكلفوسفاميد وهكذا تنقص من تسمية الشهاب المثانة النزيع. *Dexrazoxane* هو لاقط للجذور الحرة يقدم حماية ضد السمية القلبية الناجمة عن الانتراسيكلينات (مثل *doxorubicin*).

قائمة الأدوية

تعتبر الأدوية التالية عناصر هامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، يجب معرفة ملامح المنفردات الرئيسية بشكل جيد لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | العواء الرئيس | المنفردات الرئيسية | عوامل أخرى هامة |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| المواد المؤكسدة | | | |
| Nitrophen mustard | Mechlorethamine | | Cyclophosphamide, chlorambucil |
| Nitrooureas | Carmustine | Lomustine | |
| Alkylsulfonates | Busulfan | | |
| Platinum complex | Cisplatin | Carboplatin | |
| Tiazines | Paclitaxel | | |
| Hydrazines | Dacarbazine | | |
| مضادات الاستقلاب: | | | |
| مضادات الفوليت | Methotrexate | | |
| مضادات اليورين | Mercaptopurine | | Thioguanine |
| مضادات البيريدين | Fluorouracil | | Cytarabine |
| القلويدات النباتية: | Vinblastine | Vincristine | |
| Vinca alkaloids | | | |
| Podophylotoxins: | Etoposide | Teniposide | |
| أخرى: | Paclitaxel | | Docetaxel |
| الصابرات: | | | |
| Anthracyclines | Doxorubicin | Danorubicin | |
| Bleomycin | Bleomycin | | |
| Actinomycin | Dactinomycin | | |
| Mitomycins | Mitomycin | | |
| الهرمونات: | | | |
| قشرية كظرية | Prednisone | Hydrocortisone | |
| أندروجينات | Testosterone | Fluoxymesterone | |
| استروجينات | Diethylstilbestrol | Ethinyl estradiol | |
| بروجسترونات | Hydroxy progesterone | Medroxy progesterone | |
| مضادات الاستروجين: | Tamoxifen | Toremifene | |
| حاصرات المستقبلات | Aras trozole | Letrozole | |
| مضادات الأروماتاز: | Flutamide | | |
| مضادات الهرمون المحرر | Leuprolide | Goserelin, nafarelin | |
| لحاثات الأندروجين | Rituximab | | |
| الأضداد وحيدة التسمية | Trastuzumab | | |

التوجيهات: يتبع كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم بإجابات أو ممتعات للعبارة، اختر واحد فقط من الإجابات أو الممتعات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارات (3-1): امرأة عمرها 32 سنة خضعت لانسصال ثدي شديداً بسبب ورم قطرة 3 سم في الثدي، أخذت عينة العقد اللمفاوي لإصابة عقدتين، بعد أن قرر الأطباء فعالية المعالجة الكيميائية في حالتها، خضعت للمعالجة بعد الجراحة بالأدوية المضادة للسرطان. استخدم نظام FAC-V المؤلف من فلورويديسيل، دوكسوروبيسين (أدرياميسين) والسيكوفوسفاميد مع الفينكريستين. خطط لإعطاء هذا العلاج الكيميائي على شكل ستة دورات بفواصل شهرية، تشمل الأدوية المشاركة في Tamoxifen لأن الخلايا الورمية كانت تمتلك مستقبلات هرمونية إيجابية.

1. فيما يتعلق بالآثار والتأثير والمقاومة للأدوية المضادة للسرطان المستعملة في هذه الحالة، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) تحدث المقاومة على الفلورويديسيل نتيجة نقص فعالية هيبوكسائتين غوانين فوسفوريبيزول ترانسفيراز (HGPRTase)

(B) السيكلوفوسفاميد هو مثبط غير شحوس يشكّل أنزيمات تستطيع تقويض الدواء

(C) تحدث المقاومة على الدوكسوروبيسين بتشكّل أنزيمات تستطيع تقويض الدواء

(D) يسبب الفينكريستين اضطراب شريط الـ DNA من خلال تأثيره على التوبوايزيمراز II

(E) إن مستقبل الفلورويديسيل سام للخلية لأنه يسبب موت خلايا Thymine less

2. تسبب المعالجة الكيميائية المتتالية من قبل هذه المريضة سمية عضمية ودموية، أي من العبارات التالية المتعلقة بذلك وبالتأثيرات غير المرغوبة الأخرى لتلك الأدوية المتتالية من قبل المريضة أقل صحة؟

(A) من غير المحتمل أن يسبب إعطاء الدوكسوروبيسين تغرّج سميحي موضعي

(B) يجب أن تصبح المريضة بالمحافظة على تناول السوائل بكثرة لإفناص عسرة التبول والبلية الدموية

(C) إن الغثيان والإقياء اللذان اشتكت منهما ناجمان بشكل رئيس عن Tamoxifen

(D) يجب تقييم مباشر للمخيمات والمصفيدات قبل كل كورس دوائي علاجي

(E) من بين الأدوية السامة للخلايا المستعملة، فإن الفينكريستين هو أقل احتمالاً في إحداثه تشييط نقي العظام

3. ما بين الكورس العلاجي الثالث والرابع، وجد لدى المريضة تسرع نبض أثناء الراحة، أظهر التصوير بالريونوكليد (سكان نووي شعاعي) غير الغازي وجود انسمام قلبي فاقترح تغيير النظام العلاجي للكورس الذي يليه، أي واحد من التغيرات التالية أكثر احتمالاً:

(A) انقصت جرعة الدوكسوروبيسين 20٪

(B) أضيف Mercaptothamesulfonate (mesna) إلى النظام العلاجي

(C) أضيف Mitoxantrone وأوقف الدوكسوروبيسين

(D) استبدل الدوكسوروبيسين بالميتوثرينكرات

(E) أضاف فنتانيل

4. مريض مصاب بلمفوما منتشرة، اقترح طبيب الأورام معالجة استراتيجية بالإعطاء الدوائي للدوكسوروبيسين للحصول على ثمارته قبل خامة بالأدوية النوعية التأثير على الحلقة الخنوية، السيترابين والفينكريستين. تسمى هذه الاستراتيجية العلاجية:

(A) معالجة المتقطعة (نبضية) Pulse therapy

(B) التعزيز (التحفيد) Recruitment

(C) المعالجة الراحية (المقددة) Rescue therapy

(D) الحصار المتتابع Sequential blockade

(E) التزامن Synchrony

5. أي من العبارات التالية حول آليات الأدوية المستعملة في المعالجة الكيميائية للسرطان أقل صحة؟

(A) من الشائع أن تهاجم العوامل المثلثة الأزوت رقم 7 (N=7) على الغوانين النووي

(B) يتدخل الأنتراسيكلين مع الأشعاع الأساسي (base pairs) ليحصر تركيب الحمض النووي

(C) في الجرعات العالية، يثبط leuprolide تحرر الغونادوتروبين النخاعي

(D) إن الميركاتوبورين مثبط غير عكوس لآنزيم HGPRTase

(E) يؤثر الـ docetaxel بشكل رئيس في المرحلة M من الحلقة الخلوية

العبارات 6-7: مريض مصاب بالنتقالات كورونوكارسينوما يعالج بالميتوثرينكرات (MTX) ببرنامج الجرعة المتقلصة، بإعطاء الكورس المتوازي الأول لمدة لا تزيد عن 72 ساعة، ترواقب مستويات الكرياتينين المصلي، وخطط للعلاج

الواقية (المنقذة) بإل leucovorin، قبل المعالجة الدوائية، سوف يعطى الفلوكوز والبيكربونات لمدة 12-8 ساعة، ويحافظ على PH البول أعلى من 6.5.

6. من الأهمية مراقبة مستويات MTX المصلية خلال الكورس البديهي للمعالجة الدوائية بسبب:
- (A) المستويات العالية من MTX في الدم تتطلب معالجة إضافية بإل leucovorin
- (B) إن مستويات MTX الدوائية تكون منبهة للتهاب الأغشية المخاطية الممددة المعوية
- (C) ينفذ MTX بنبات إلى السائل الدماغي الشوكي
- (D) من المحتمل حدوث السمية الكلوية الناجمة عن MTX
- (E) تحدث المقاومة على إل MTX خلال بضعة أيام

7. إن المحافظة على PH البول عال يعتبر هاماً خلال المعالجة بالميتوتركزات عند هذا المريض بسبب:

(A) تنقص تخريش المثانة

(B) تنقص الإفراز الأنبوبي البولي للميتوتركزات

(C) تزداد سمية leucovorin عند المريض المتجفف

(D) الميتوتركزات هو أساس ضعيف

(E) عود امتصاص مستقبلات البورين يحدث في البول مرتفع PH

8. يعالج مريض بالغ من أجل الأيضاض الحاد بمشاركة دوائية مضادة للمسرطان تشمل السيكلوفوسفاميد، الميركلتيوبورين، الميتوتركزات، فثكرستين ويردينزون ويستعمل dronabinol من أجل الإقياء، وإل chlorhexidine غسولة فموية لتقلص التهاب المخاطية وملينات. يشتكي المريض من إحساسات الحرق وتنعيل في الأطراف مع ضعف عضلي. المريض غير قادر على شي ركبته بشكل كامل أو التهوس من كرسيه دون استعمال عضلات ذراعيه. ومصاب بالمشاكل شديدة. إذا كانت هذه المشاكل مرتبط بالمعالجة الكيميائية، فالتعامل المسبب أكثر احتمالاً هو:

- (A) Cyclophosphamide
- (B) Dronabinol
- (C) Mercapto purine
- (D) Prednisone
- (E) Vincristine

9. أي من العوامل التالية المستعملة في أنظمة المشاركة الدوائية لسرطان الخصية وأكثر احتمالاً أن تسبب سمية كلوية؟

(A) Bleomycin

(B) Cisplatin

(C) Etoposide

(D) Leuprolide

(E) Vincristine

10. أي من الآتي أقل احتمالاً أن تكون من آليات مقاومة الخلايا السرطانية للأدوية المضادة للمسرطان؟

(A) تبدل في خصائص الأنزيم الهدف

(B) نقص فعالية الأنزيمات الفعالة

(C) ازدياد استقلاب الدواء بالسييتوكروم P-450

(D) ازدياد إصلاح ال DNA

(E) ازدياد إنتاج الجزيئات اللاقطة للدواء

العبارة 11-12: رجل عمره 23 عاماً مصاب بداء هودجكين عولج بشكل غير ناجح بنظام MOPP. خضع فيما بعد لكورس علاجي ناجح بإل ABVD.

11. أي من المجموعات التالية من الأدوية المضادة للمسرطان التي استعملت في المعالجة عند هذا المريض هي نوعية التأثير على الحلقة الخلوية وقد استعملت في كلا النظامين ABVD و MOPP؟

- (A) العوامل المؤلكة
- (B) المضادات الحيوية
- (C) مضادات الاستقلاب
- (D) السترونييدات القشرية السكرية
- (E) الفلويديات النباتية

12. خلال الكورس العلاجي الثاني (نظام ABVD)، ظهر لدى المريض زلة تنفسية ومسال غير منتج مع حمى متقطعة. أظهرت الصورة الشعاعية ارتشاح رئوي. إذا كانت هذه المشاكل ناجمة عن الأدوية المضادة للمسرطان التي تعرض لها، فإن العامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:

- (A) Bleomycin
- (B) Dacarbazine
- (C) Doxorubicin
- (D) Prednisone
- (E) Vinblastine

13. كل العوامل التالية قد استعملت في أنظمة المعالجة في كارسينوما الثدي، أي منها ذو فعالية نوعية في

- سرطانات الثدي الأنثوية
Anastrozole (A)
Doxarubicin (B)
Fluoxymesterone (C)
Methotrexate (D)
Trastuzumab (E)

توجيهات: تتألف الأسئلة المتصالية في هذا القسم من قائمة من الخيارات المرفعة متبوعة بعدة عبارات مرفعة، لكل عبارة

مرفعة، اختر واحد فقط من الخيارات حيث يكون أقرب ما يمكن إليها، يمكن أن يتم استعمال كل خيار مرة، أكثر من مرة، أو لا يتم اختياره مطلقاً.

- Bleomycin (A)
Cytarabine (B)
Dacarbazine (C)
Diethylstilbestrol (D)
Doxorubicin (E)
Etoposide (F)
Fluamide (G)
Leuprolide (H)
Mechlorethamine (I)
Mercaptopurine (J)
Methotrexate (K)
Paclitaxel (L)
Procarbazine (M)
Tamoxifen (N)
Vincristine (O)

14. إذا استعمل Allopurinol مشاركة مع العلاج الكيميائي لمعكمة فرط حمض البول في الدم، فإن جرعة هذا الدواء يجب أن تنقص 25٪ عن الطبيعي.

15. استعمل هذا الدواء في المشاركة العلاجية لكارسينوما الخصية، وهو نوصي التأثير على الحلقة الخلوية حيث يؤثر على آخر المرحلة S وبداية المرحلة G₂ من الحلقة الخلوية السرطانية من خلال تداخله مع التوبوايزوميراز II.

16. يُحدث مضاد الاستقلاب DNA بولييميراز، وهو أحد الأدوية الفعالة في الإبيضاض، بسبب الدواء تثبيط نقي عظام معتمد على الجرعة وأيضاً يسبب سوء وظيفة دماغية تشمل الهز، والرتة.

الأجوبة:

1. يستتلب الفلورويوراسيل (5FU) إلى شكل 5 - فلورو - 2'- ديزوكسي يوريدين - 5' فوسفات (5dUMP)، يشكل هذا المستتلب مركب ثالث ذو رابط تكافؤي مع وموت الخلايا Thymidylate Synthase وهو تعيم أنزيم N - ميثيل تتراهيدروفوليت، ينجم عن ذلك منع تركيب نيكلويد الثيمين الخلايا «Thymineless death». الجواب (E).

2. إن الخلايا المضادة للسرطان السامة للخلايا هي أكثر احتمالاً أن تسبب الشئان والإقياء من الـ Tamoxifen المنشأ المستقبلات الاستروجين. metoclopramide, ondansetron, dexamethasone, dronabinol. phenothiazine هي أدوية مضادة للإقياء فعالة تستعمل أثناء المعالجة الكيميائية للسرطان. قد تسبب الخصائص الفاعلية (Vesicant) للدوكسوروبيسين تغزير نسيجي في أماكن الحقن، تنقص الإماعة الكافية من خطورة التهاب المثانة التزري الناجم عن السيكلوفوسفاميد، الفلوراستين لا يبطأ تأثيره نسيجي نقي العظام. يعتبر تعداد الدم ضرورياً قبل كل دورة علاجية متقطعة (نبضية pulse) حيث أن الجرعات الدوائية تستعمل بناء على مدى تحسن الصيغة الدموية. الجواب (C).

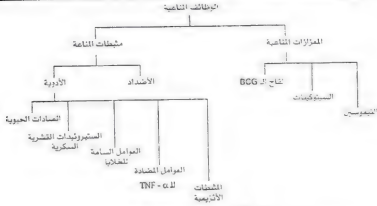
3. إن تسمم النقيض أثناء الراحة هو من العلامات الأولى للتسمم القلبي الناجم عن الأنتراسكلن، والذي يشمل اضطراب النظم القلبي، اعتلال عضلية قلبية وقصور قلب احتشائي، تعتمد خطورة التسمم القلبي على الجرعة المتراكمة، لذلك يجب إيقاف الدوكسوروبيسين والاستماتة بعمال آخر ذو فعالية ضد أورام الثدي، والدواء البديل الأفضل هو الميتوتركزات في نضام CMF (سيكلوفوسفاميد، Methotrexate، فلورويوراسيل) المستعمل بشكل شائع في المعالجة الكيميائية بعد الفعل الجراحي في سرطان الثدي، قد يصعب الـ Dexazoxane هذا المرض ضد سمية الدوكسوروبيسين. الجواب (D).

4. تشمل ستراتيجية التزوي (التجنيد recruitment) في المعالجة الكيميائية للسرطان لإستعمال الأدوية شير نوعية التأثير على الحلقة الخلوية (مثل دوكسوروبيسين) لتحقيق لغ - مثال صامدة، هذا يؤدي لتزويذ الانقسام الخلوي للخلايا في الطور (المرحلة) G₂ من الحلقة الخلوية، فيما بعد توصف أدوية ذات تأثير نوصي

- على الحلقة الخلوية (CCS) (مثل السيترابين والفنكسرين) الفعالة ضد الخلايا المتقسمة والتي سوف تحقق قتل خلوي أعظمي. الجواب (B).
5. حتى يكون الدواء المضاد للسرطان فعالاً، يجب أن يتغلل الميركاتوبورين (والثيوغوانين) أولاً إلى نيكليوتيدات بواسطة أنزيم HGPRTase. إذا كان الميركاتوبورين مثبط غير عكوس لهذا الأنزيم، فإن هذا التمثيل الحيوي سوف لن يحدث. الجواب (D).
6. لا تحدث المقاومة تجاه الميثوتركيزات خلال بضعة أيام. ويتطلب ذلك فترة أطول من الزمن. إن مستويات الميثوتركيزات المصلية لا تنبأ بالتهاب المخاطية ولكنها ترتبط بفعاليتها المثبطة لنقي العظام السمية. من غير المحتمل أن تحدث السمية الكلوية عند هذا المريض في البروتوكول المستعمل. إن الألبيضاض الذي يصيب الجملة لعصبية المركزية يتطلب إعطاء الميثوتركيزات حقناً داخل الشنطة الشوكية. الجواب (A).
7. قد يكون الانسداد الكلوي مشكلة باستعمال الجرعات العالية من الميثوتركيزات، ولكنه أقل إحدائاً لتثبيط نقي العظام، خاصة إذا تم إماهة المريض بشكل جيد وقولنة البول. الميثوتركيزات هو أساس ضعيف وأكثر انحلالاً في الماء من الوسيط القلوي الـ PH، نذل فهو يطرح بسرعة في البول القلوي. الجواب (D).
8. اعتلال الكلية هو تأثير غير مرغوب للفنكسرين، الشكل الأضعف منه يحدث شواش حسي، ولكنه يتطور لضعف عضلي ملحوظ. يصيب بدنياً مجموعة العضلات مربعة الرؤوس. الإمساك هو العرض الأكثر شيوعاً للاعتلال العصبي الذاتي. الجواب (E).
9. قد تقتض سمية الكلية الميزة لا Cisplatin بالتسريب الوريدي البطيء، المحافظة على إماهة جيدة، وإعطاء المانيتول (تزيد جريان البول)، وكذلك فإن السيزيلاتين يمتلك تأثيرات سمية عصبية معتمدة على الجرعة. الجواب (B).
10. إن ازدياد فعالية السيتروكوم P450 لم تثبت كآلية مقاومة للأدوية المضادة للسرطان. ولكن قد يتوقع ازدياد التأثيرات السمية للأدوية التي تتغلل بهذه الأنزيمات مثل السيكلوفوسفاميد، إن ازدياد تعطيل الدواء من خلال ازدياد إنتاج الفوسفاتاز القلوية هي آلية مقاومة مضادات الاستقلاب البورينية. الجواب (C).
11. إن الأدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية المستعملة في بروتوكولات المعالجة التنبؤية في دواء هودجكن تشمل الـ Bleomycin والفلويدات المناعية. يستعمل الفينلاستين في نظام ABVD، والفنكسرين (Oncovin) في نظام MOPP. الجواب (E).
12. إن الـ Bleomycin هو الدواء المضادة للسرطان الذي أكثر ما يترافق مع سمية رئوية. في حال تطور سوء وظيفة الرئة مع الارتشاح، يجب أن يتوقف الدواء. قد يكون من المستطبع إعطاء جرعى عالية من السوربيتيدات مع معالجة تجريبية بالصادات، لاحظ ذلك أن Procarbazine (ليس سون) يستعمل في نظام MOPP من أجل لقوم هودجكن قد يسبب السعال وانسيابات جنسية. الجواب (A).
13. إن كلاً من الأدوية الموتة قد استعملت في أنظمة المعالجة الدوائية لسرطان الثدي، ولكن فقط trastuzumab يمتلك تأثيرات نوعية، وهو ضد وحيد المستعملة للبروتين السطحي في الخلايا السرطانية للثدي التي تمتلك ازدياد التمثيل للبروتين HER. بالتالي فإن الـ trastuzumab يمتلك فعالية في سرطان الثدي الخاصة.
14. Allopurinol هو مثبط للكراتينين أكسيداز، يعطى لمسيطرة فرط حمض البول في الدم الذي يحدث نتيجة قتل خلوي بكمية كبيرة خلال المعالجة الدوائية للأمراض الخبيثة. يستقلب مضاد الاستقلاب ميكاتوبورين بواسطة كراتينين أكسيداز، ويوجد المثبط لهذا الأنزيم (اللوپيرنول) فقد يصل هذا الدواء بسرعة إلى مستوياته السمية. الجواب (J).
15. إن Bleomycin وetoposide وVinblastine وجميعها أدوية نوعية التأثير على الحلقة الخلوية تستعمل في معالجة كارسينوما الخصية، إن Bleomycin هو صاد حيوي وليس فلويد نباتي. والـ Vinblastine هو سام للمغزل يؤثر على المرحلة M من الحلقة الخلوية. الجواب (F).
16. يستعمل Cytarabine (Ara-C) مضاد لاستقلاب البيريميدين بشكل شائع في الأنظمة العلاجية في الألبيضاض الحاد. إن السيترابين ذو سمية دعوية مرتبطة بالجرعة. قد يحدث أيضاً سوء وظيفة دماغية بالسيترابين خاصة إذا أعطيت جرعات عالية. الجواب (B).

جواب الماهرة الحفظية: تعبير السمية الدعوية للأدوية المضادة للسرطان
(انظر الفصل 33)

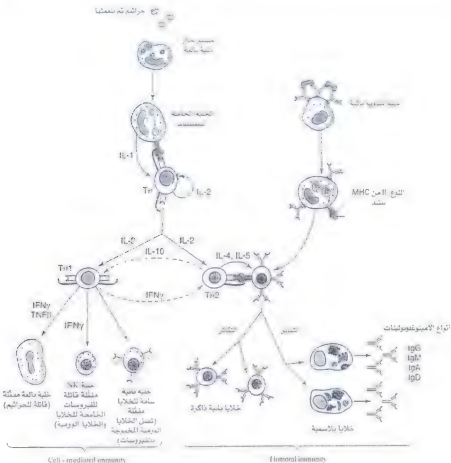
لقد زودت تقنية تآشب الـ DNA بعوامل عديدة ذات قيمة في تعبير السمية الدعوية الناجمة عن الأدوية المضادة للسرطان. بينه الأرفيروبيتين تشكل الكريات الحمر من خلال تناخه مع مستقيلات سليفة الكريات الحمر في نقي العظام، تبه عوامل نمو النقي الـ Filgrastim (G-CSF) وsargramosim (GM-CSF) ووظيفة وإنتاج العدلات من الكريات البيض. تبه عوامل نمو الخلية الثنية المرحلة Oprelvekin (IL-11) وthrombopoietin نمو سيلة الصفيفحات.



الشكل 56-1: الأدوية المبدلة للوظيفة المناعية.

الآليات المناعية

- A. **خطة عامة:** يشكل الجهاز المناعي البشري (innate immune system) مرحلة الدفاع البدئية ضد العوامل الممرضة والأجسام المستندية، يضم مجموعة العمل متنازلة من مركبات النعمة، الأبريم الحال، البالعات، والعدلات، إذا كانت الاستجابة البدئية غير كافية تنبه عندئذ الاستجابة المناعية التلاؤمية (adaptive)، إن تالي شبه الخلايا المفراوية الثانية تشكل ما يدعى المناعة الخلطية (cell-mediated immunity)، وإنتاج الأضداد، من خلال تفعيل الخلايا المفراوية البائية، بشكل ما يدعى المناعة الخلطية (humoral immunity). يمكن تحديد الأنواع الخلوية التي تتوسط الاستجابات المناعية من خلال مركبات موجودة على سطح الخلية نوعية أو التمايز العنقودي (clusters of differentiation (CDs)). مثال ذلك: تحمل الخلايا التائية المساعدة (T helper) مركب بروتين CD4، بينما تحمل الخلايا التائية السامة للخلايا مركب بروتين CD8. يمكن أن يستعمل التمايز العنقودي (CDs) أيضاً لتحديد أنواع الخلايا المولدة للدم (hematopoietic)، بما فيها الحبيبات، والخلايا النوية المرطلة، والكريات الحمراء (الشكل 33).
- B. **التمييز المستندى وأهميته:** إن الخطوة البدئية الهامة في الاستجابة المناعية التلاؤمية تشمل الخلايا العاملة للمستند (APCs) (antigen-presenting cells)، تمتلك هذه الخلايا مستضدات ببتيدية صغيرة يمكن تعييزها من قبل مستقبلات الخلايا التائية (TCRs) الموجود على الخلايا التائية المساعدة (TH1)، من أهم الجزئيات السطحية للخلايا العاملة للمستند هي مستضدات المجموعة I والمجموعة II. مركب التوافق النسيجي (MHC). يشمل تفعيل الخلايا التائية المساعدة (TH1) جزئيات المجموعة II من مستضدات التوافق النسيجي ويتطلب مساهمة نوعية من تنبيه والتصالق الجزئيات بالإضافة إلى تفعيل مستقبلات الخلايا التائية (TCRs).
- C. **المناعة الخلوية cell mediated immunity:** تعزز الخلايا التائية المساعدة المتصلة الاشرطون (IL-2) وهو ستيرون يسبب تكاثر وتفعيل مجموعتين من الخلايا التائية المساعدة TH1 و TH2 (الشكل 2-56). تلمب خلايا TH1 دوراً رئيساً في المناعة الخلوية وتفاعلات فرط الحساسية المتأخر. هذه ينتج غاما انترفيرون (IFN-γ)، انترلوين 2- (IL-2)، والعامل المنخر الورمي. ينشأ (TNF-β). تفعل هذه السيتوكينات الخلايا الداعمة، الصفويات التائية السامة للخلايا (CTLs)، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) (natural killer). إن تفعيل الخلايا المفراوية التائية السامة للخلايا (CTLs) يعمل على تمييز ببتيدات مرتبطة مع المجموعة I من مستضدات التوافق النسيجي المتواجدة في جزئيات على سطح الخلايا المخفوقة فيروسياً والخلايا النورية. الخلايا المفراوية التائية السامة للخلايا (CTLs) تتعرض على الموت الخلوي المستهدف من خلال الحل الأتريبي وإنتاج أكسيد الأزوت (nitric oxide) ومن خلال تثبيط طرق الموت الخلوي (apoptosis). في الخلايا المستهدفة، تلمب CTLs أيضاً دوراً في أمراض المناعة الذاتية وبارتكاسيا ضد الأنسجة الطبيعية، مثل الغشاء الزليلي في التهاب المفاصل الروماتويدي والتخاوين في تصلب العديد. تقتل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) كلاً من الخلايا المخفوقة فيروسياً والخلايا النورية، وهي أيضاً طلائع رئيسة للخلايا الفلوكينية المقتلة النشطة (Lymphokine-activated killer (LAK)، التي تكون سامة للخلايا التي لا تمتلك تلمب مركب التوافق النسيجي (MHC).
- D. **المناعة الخلطية:** إن الخلايا البائية المفراوية (B Lymphoid cells)، التي تكون قادرة على التمايز عن الخلايا الشكلة للأضداد، مسؤولة عن المناعة الخلطية. تطلق الاستجابة الخلطية عندما ترتبط المفراويات البائية مع مستند عن طريق غلوبولينات مناعية سطحية. تتحول المستندات الداخلية إلى ببتيدات وتتواجد



الشكل 2-56، ملخص الاستجابات المناعية الخلوية والخلقية، تشمل المناعة بتوسط الخلايا تمييز المستضد من قبل الخلايا الحاملة للمستضد (APCs)، ترتبط هذه الببتيدات مع البروتينات الصغرى مركب التوافق النسيجي II، التي يتم تمييزها من قبل مستقبلات على سطح الخلايا التائية (TCR)، يؤدي تفعيل الخلايا التائية إلى تحور السيتوكينات مثل الإنترلوكين-2 (IL-2) والتي تحفز على حدوث تكاثر وتفعيل الخلايا المناعية التائية المساعدة (CD4+) والخلايا التائية المساعدة 1 و2 (Th1، Th2)، تنشط الخلايا التائية المساعدة -1 الإنترفيرون - غاما والعامل المتحرر الورمي - بيتا، الذي يستلزم أن يفعل مباشرة الخلايا البالعة والخلايا القاتلة الطبيعية، تنطلق المناعة الخلوية عندما يتم ارتباط الخلايا المناعية البائية مع المستضد عن طريق أمانوغلوبولينات الموجودة على سطح الخلايا وتحت تأثير السيتوكينات المشتقة من الخلايا التائية المساعدة -2 (مثل الإنترلوكين - 4 و5) يتم تحريض الخلايا البائية على التكاثر والتمايز إلى خلايا ذاكرة وخلايا بلاسمية مفرزة للأضداد .

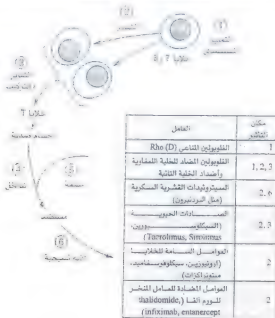
على سطح الخلية مرتبطة مع جزيئات المجموعة II من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC)، عندما يتم تفعيل مستضدات الخلية التائية المساعدة -2 (Th2) بواسطة المركبات من المجموعة II من MHC المرتبطة مع الببتيدات فإنها تحور الإنترلوكينات (IL-4، IL-5، IL-6)، تعزز هذه السيتوكينات تكاثر الخلايا المناعية البائية وتمايزها إلى خلايا بلقية ذاكرة وخلايا بلاسمية ضمية الإفرز (الشكل 2-56)، يؤدي تداخل ضده، مستند إلى القضاء على الجراثيم والفيروسات بواسطة الخلايا البالعة أو الحل Treg بواسطة جفلة المتفعة، إن تكاثر وتمايز الخلايا المناعية البائية والتائية يتم تحت سيطرة السيتوكينات (الجدول 2-56) والجزيئات الداخلية للنشأ، تشمل الأمينات، البكتيرونيات والبروستاغلاندينات، مثل IL-10 والإنترفيرون

| الجدول 56-2، السيتوكينات المعدلة للجواب المناعي | |
|--|---|
| السيتوكين | الخصائص المميزة |
| Interferon- α (IFN- γ) | يفعل الخلايا NK، مضاد فيروس، مثبط ورمي |
| Interferon- β (IFN- β) | يفعل الخلايا NK، مضاد فيروس، مثبط ورمي |
| Interferon- γ (IFN- γ) | يفعل الخلايا TH1، NK، T، السامة للخلايا، والبالعات، مثبط ورمي |
| Interleukin-1 (IL-2) | يفعل الخلايا T، تكاثر الخلايا β |
| Interleukin-2 (IL-2) | تكاثر الخلايا T، يفعل LAK و TH1 |
| Interleukin-4 (IL-4) | يفعل الخلايا TH2 و CTL، تكاثر الخلايا β |
| Interleukin-5 (IL-5) | تكاثر الخلايا β وتمايزها، تكاثر الحمضات |
| Interleukin-6 (IL-6) | تكاثر الخلايا TH2 والسامة للخلايا والبائية |
| Interleukin-7 (IL-7) | تكاثر الخلايا NK السامة للخلايا والبائية |
| Interleukin-8 (IL-8) | الجذب الكيميائي للعدلات، وعلامة التهابية |
| Interleukin-9 (IL-9) | تكاثر الخلايا T |
| Interleukin-10 (IL-10) | تثبيط الخلايا TH1، تثبط الخلايا السامة T، تكاثر الخلايا β |
| Interleukin-11 (IL-11) | تمايز الخلايا β (تكاثر الخلايا النخاعية، انظر الفصل 33) |
| Interleukin-12 (IL-12) | تكاثر وتفعيل الخلايا TH1 والخلايا التائية السامة |
| Interleukin-13 (IL-13) | تكاثر الخلايا البائية |
| Interleukin-14 (IL-14) | تكاثر وتمايز الخلايا البائية |
| Interleukin-15 (IL-15) | تفعيل الخلايا TH1 و NK وسمية الخلايا T |
| Interleukin-16 (IL-16) | جذب كيميائي للخلايا TH1، تثبيط HIV |
| Interleukin-17 (IL-17) | إنتاج سيتوكين سدادة الخلية (stromal cell) |
| Tumor necrosis factor- α (TNF- α) | علامة التهابية، يفعل البالعات، مثبط ورمي |
| العامل المنخر الورمي α (TNF- β) | علامة التهابية، عامل جذب كيميائي، مثبط ورمي |
| العامل المنخر الورمي β (TNF- β) | إنتاج المحببات، الوحيدات، والحمضات (انظر الفصل 33) |
| العامل المنخر الورمي γ (TNF- γ) | إنتاج الوحيدات، تفعيل البالعات |
| (M-CSF) | |

غاما (IFN γ) لها تأثير مثبط أدنى لاستجابات TH1 و TH2 على التوالي.

E. شذوذ الاستجابات المناعية: تشمل شذوذ الاستجابات المناعية حالات فرط التحسس، المناعة الذاتية ونقص المناعة. عادة ما تكون تفاعلات فرط التحسس المباشر بتوسط الأضداد وتشمل الشاق والداء الانحلالي الدموي لدى الوليد، بينما فرط التحسس المتأخر يترافق مع أذية نسيجية أكبر ويكون ناجم عن توسط الخلايا. تنشأ المناعة الذاتية من الخلايا المتفاعلة ذات التفاعل الذاتي حيث تتفاعل مع جزيئات التي يمتلكها الإنسان نفسه أو مستضدات ذاتية. أمثلة عن أمراض المناعة الذاتية التي تستجيب على العلاج الدوائي تشمل التهاب المفاصل الروماتوي والذئبة الحمامية الجهازية. قد تكون حالات نقص المناعة مكتسبة وراثياً (مثل متلازمة Di George) أو تنجم عن عوامل خارجية (مثل الإيدز).

F. مواقع تأثير الأدوية المثبطة للمناعة: يظهر الشكل 56-3 مواقع تأثير الأدوية المثبطة للمناعة. تؤثر هذه العوامل على مرحلة التمييز المستضدي وهي أضداد تشمل الغلوبولين المناعي (D) R β ، والغلوبولين المضاد للخلايا المتفاعلة، و CD3 و muromonab. يحدث تثبيط مرحلة التكاثر اللغوازي للاستجابات المناعية بغالبية العوامل المثبطة للمناعة والتي تشمل الأضداد البينيدية، عوامل المنخر الورمي ألفا (TNF- α)، الأدوية السامة للخلايا، الشبهات الأتريومات، والستروئيدات القشرية السكرية. يتثبط التكاثر اللغوازي بشكل جزئي بأضداد البينيد، dactinomycin، والغلوبولين المضاد للخلايا المتفاعلة، تعدل الستروئيدات القشرية السكرية أيضاً الأذية النسيجية الناجمة عن الاستجابات المناعية عن طريق خصائصها المضادة للالتهاب.



الشكل 56-13: مواقع تأثير العوامل المثبطة للمناعة.

العوامل المثبطة للمناعة

A. Corticosteroids

1. **الآلية التأثيرية:** تؤثر الستيرويدات القشرية السكرية في مواقع خلوية متعددة، مؤدية إلى تأثيرات واسعة على العمليات الالتهابية والمناعية (انظر الفصل 29)، على المستوى الكيميائي الحيوي، تؤدي تأثيراتها على التمثيل الجيني إلى تناقص تركيز البروستاغلاندينات، الليكوترينات، الميوكينات، والجزئيات الأخرى الموجهة التي تساهم في الاستجابات المناعية (مثل عامل تفعيل الصفائح: PAF). على المستوى الخلوي، تثبط الستيرويدات القشرية السكرية تكاثر الخلايا الثانية (مثبط المناعة الخلوية) ويخفض أقل يخفض المناعة الخلطية، الجرعات المستعملة فيها كمثبطة للمناعة، فإن الستيرويدات القشرية السكرية تكون سامة خلوية لبعض أنواع مجموعات الخلايا الثانية. تفضل المعالجة المستمرة بمستويات IgG من خلال ازدياد تقييض هذه المجموعة من الأيمونوغلوبولينات.
2. **الاستعمال السريري:** تستعمل الستيرويدات القشرية السكرية لوحدها أو مشتركة مع عوامل أخرى في العديد من الحالات الطبية والتي تضمن التفاعل المناعي غير المرغوب (انظر الفصل 39). إن قدرتها على إحداث الموت الخلوي في الخلايا المناعية يجعلها مفيدة في معالجة العديد من أنواع السرطانات (انظر الفصل 55). تستعمل الستيرويدات القشرية السكرية أيضاً في تثبيط التفاعلات المناعية لدى المرضى الخاضعين لزراعة الأعضاء.
3. **السمية:** تشمل التأثيرات غير المرغوبة الممكنة التثبيط المناعي، تثبيط نمو، فقدان الكتلة العضلية، تخلف عظام، احتشاء، ألام، حدوث داء سكري، وأحياناً تفاس (انظر الفصل 39).

B. Cyclosporine

1. **آلية التأثير:** تتدخل هذه المضادات الببتيدية مع وظيفة الخلية الثانية من خلال ارتباطها بالـ *immunophilins*، والتي هي عبارة عن بروتينات سيتوبلازمية صغيرة تلعب دوراً حاسماً في استجابة الخلايا الثانية تجاه تفعيل مستقبلات الخلايا الثانية (TCR)، الميوكينات، يرتبط الميكلوسبورين مع *Cyclophilin* و *tacrolimus* يرتبط مع البروتين الرابط لـ FK (FKBP)، كلا المركبات يثبطان *Calcineurin*، وهو فوسفاتاز سيتوبلازمية. إن *Calcineurin* ينظم قدرة العامل القوي على تفعيل الخلايا الثانية (NF-AT) مؤدية إلى التبادل. المواقع النووية وازدياد إنتاج الميوكينات، يثبط كلاً من *Cyclophilin* و *Tacrolimus* إنتاج الميوكينات التي تحدث بشكل طبيعي استجابة لتفعيل مستقبلات الخلايا الثانية. يرتبط *Sirolimus* أيضاً مع *FKBP*، مثبطة استجابة الميوكينات دون

أن تؤثر على إنتاج المستوكينات، إن Sirolimus أيضاً مثبط قوي لتكاثر الخلايا البائية وتشكل الأضداد والاستجابة الخلوية وحيدة التواء تجاه العوامل المثنية للمستعمرات.

2. الاستعدادات السريرية والحرائك الفارماكولوجية: تستعمل هذه المثبطات المناعية كاملاً رئيس في زرع الأعضاء الصلبة الناجحة، يستعمل السيكلوسبورين في زرع الأعضاء الصلبة ومتلازم الطعم، versus، المضيف في زرع نقي العظام، يستعمل Tacrolimus في زرع الكبد والكلية لدى المستقبلين وقد يكون فعال كعلاجية متقدمة (rescue therapy) عند المرضى الذي فشلت لديهم المعالجة التقليدية، يستعمل الـ Sirolimus لوحدة أو مشاركة مع السيكلوسبورين في زرع الكلية والقلب، هذه العوامل، وخاصة السيكلوسبورين، قد تكون فعالة في الأمراض المناعية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، التهاب القميص الوعائي للعين، الصدف، الربو القصبي والتهنط I من الداء السكري.

جميع هذه العوامل تستعمل عن طريق الفم، ولكن لأن السيكلوسبورين يمتلك جاهزية حيوية شاذة لذلك يجب مراقبة مستوياته المصلية، يخضع الدواء لاستقلاب كبدي ببطء بالسييتوكروم P450 الكبدي ويصف عمره طويل، يتأثر استقلابه بأدوية المضيف.

3. السمية: يمتلك السيكلوسبورين والـ Tacrolimus مظاهر سمية متشابهة، تشمل التأثيرات غير المرغوبة الأكثر تواتراً حدوث سوء وظيفة الكلية، ارتفاع ضغط دموي وسمية عصبية، قد تسبب أيضاً ارتفاع سكر الدم، فرط شحوم الدم، وتحصن صفراوي. الـ Sirolimus أكثر احتمالاً من العوامل الأخرى أن يسبب فرط شحوم الدم وسمية الخلية المولدة للدم.

C. Mycophenolate Mofetil

1. آلية التأثير: يتحول هذا الدواء بسرعة إلى حمض الـ myophenolic، الذي يثبط الانويوزين أحادي الفوسفات ديهيدروجيناز، وهو أنزيم في سبيل تركيب البورين. يثبط هذا التأثير كل من فعل الخلايا التائية والبائية. إن الخلايا المناعية تكون ذات حساسية خاصة تجاه مثبطات هذا السبيل بالذات لأنها يتقسما الأنزيم الضروري للسبيل البندلي للـ Salvage لتركيب البورين.

2. الاستعمال السريري: يستعمل هذا الدواء بنجاح كملاحد وحيد في زرع الكلية، الكبد والقلب، في زرع الكلية، أدى استعماله يجرعات منخفضة إلى إنقاص السمية المحددة بالمسيكلوسبورين.

3. السمية: بعيداً عن تأثيراته الهضمية الجنبية، يعتبر هذا الدواء آمناً تماماً.

D. Azathioprine

1. آلية التأثير: تتحول طليعة الدواء إلى المركباتيوريين المضاد للاستقلاب، الذي يخضع أيضاً لتحول استقلابي يثبط الأنزيمات التي تتدخل باستقلاب البورين. الـ Azathioprine هو سام لخلية بالمرحلة المبكرة من تكاثر الخلايا المناعية ويمتلك تأثير أعظمي على فعالية الخلايا التائية أكثر من تأثيره على الخلايا البائية (B).

2. الاستعمال السريري: يستعمل في أمراض المناعة الذاتية (مثل الذئب الحمامي الجهازى، التهاب المفاصل الروماتويدي) وفي التثبيط المناعي لدى مرضى الطعوم الكليوية الذاتية، يمتلك هذا الدواء تأثيرات قليلة في رفض الطعوم المزروعة.

3. السمية: السمية الرئيسية للدواء هو تثبيط لنقي العظام، لكن أيضاً يحدث تخريش هضمي، اندفاعات جلدية، وسوء وظيفة الكبد، يترافق استعمال الـ Azathioprine بزيادة تواتر حدوث السرطان، يستقلب مستقبله الفعال mercaptopurine بواسطة إنزيمات أكسيداز، وقد تزداد التأثيرات السمية بساـl allopurinol الموصوف لمعالجة فرط حمض البول في الدم.

E. Cyclophosphamide

1. آلية التأثير: هو طليعة دواء يعطى عن طريق الـ في، يتحول بالأنزيمات الكبدية إلى مركب مؤلئك ذو تأثير سام لخلية المناعية المتكاثرة، يمتلك الدواء فعالية أكبر على الخلايا البائية (B) أكثر من الخلايا التائية (T) وسوف يثبط الاستجابة المناعية، من الأدوية السامة للخلايا التي تثبط بشكل مشابه تكاثر الخلايا المناعية، وأحياناً تستعمل كمثبطات للمناعة. تشمل dactinomycin، cytarabine، methotrexate و vinorelbine (انظر الفصل 55).

2. الاستعمال السريري: يؤثر السيكلوفوسفاميد في أمراض المناعة الذاتية (بما فيها فقر الدم الانحلالي)، الأضداد المحرصة على لا تسمح الكوية الحمراء، زرع نقي العظام، وأحياناً إجراءات زرع الأعضاء الأخرى، لا يلقى السيكلوفوسفاميد من تفاعل الطعم، versus، المضيف في زرع نقي العظام.

3. السمية: إن الجرعات العالية من الدواء (عادة يحتاج إليها من أجل تثبيط المناعة) تسبب نقص كريات شامال، اضطراب هضمي، التهاب مثانة نخوي، ويساقط أشعار. قد يسبب السيكلوفوسفاميد (والعوامل المؤلئكة الأخرى) الفم،

F. مثبطات مناعية جديدة:

1. **Etanercept**: هو بروتين تآشبي من مستقبل العامل المنخر الورمي (TNF receptor)، يرتبط هذا العامل مع العامل المنخر الورمي ألفا (TNF- α)، وهو سيتوكين طليعة التهابية، ولذلك ينقص تشكل الأنترلكين والتصاق الجزيئات المسؤولة عن تفعيل الكريات البيض، يستعمل الـ Etanercept في التهاب المفاصل الروماتوي وهو قيد الاختبار في الأمراض الالتهابية الأخرى، قد يحدث تفاعلات ممكن الحثن وضوط حساسية.
2. **Leftunomide**: يثبط هذا الدواء dehydroorotic acid dehydrogenase، وهو أنزيم مسؤول عن تركيب الريبونيكلوثيريد، يوقف الـ Leftunomide الخلايا اللمفاوية في الطور G₁ من الحلقة الخلوية، ويستعمل هذا الدواء في التهاب المفاصل الروماتوي، يسبب تساقط أشمار، اندفاعات وإسهالات.
3. **Thalidomide**: دواء مركن، معروف بشكل جيد بتأثيراته المشوهة، يمتلك تأثيرات مثبطة للمناعة حيث يمكن أن تنجم عن تثبيط إنتاج TNF، يستعمل التاليدوميد في بضع أشكال الجذام الفعالية، وفي الأمراض ذات المنشأ المناعي (مثل الذأب الحسامي)، وكعضاد السرطان. وهو أيضاً فعال في معالجة التقرحات القلاعية وفي ملازمة الهزال عند مرضى الإيدز.

الأضداد المثبطة للمناعة

A. (LIG) Lymphocyte Immuno Globulin:

1. آلية التأثير: الغلوبولين المناعي اللمفاوي، المعروف بالغلوبولين المضاد للتيموس (ATC)، وينتج عادة من الحصان بالتفنيع ضد خلايا تيموس الإنسان. يرتبط الغلوبولين المناعي اللمفاوي مع الخلايا اللمفاوية التائية (T) المسؤولة عن التمييز المستضدي ويده تغريبها بالمستمة المصلية، يحصر LIG المناعة الخلوية أكثر من تشكيلة سبياً لثدرته على تثبيط رفض الطعيم المزوعة للأعضاء، وهي عملية تتم بتوسط الخلايا.
2. الاستعمال السريري: الغلوبولين المناعي اللمفاوي يستعمل قبل زرع نقي العظام للوقاية من تفاعل المضيف versus . الطعم (GVH)، يستعمل أيضاً مشاركة مع السيكلوسبورين أو الأدوية السامة للخلفة (أو كلاهما) لمثابة زرع نقي العظام. القلب، الكلية، يحرض الغلوبولين المناعي اللمفاوي على خمود قشر الدم اللا مصنع.
3. السمية: لأن المناعة المصلية تبقى سليمة، فإن حقن هذا المستحضري قد يسبب تفاعلات قشر تحسس تشمل داء الحصل، تئاق، ألم وإحمرار مكان الحقن، وقد يرمد حدوث المفوما كمشاعفة متأخرة.

E. الغلوبولين المناعي (Rh₀ (D)):

1. آلية التأثير: إن GAM Rh₀ هو أميتوغلوبولين G إنساني (IgG) حيث يحتوي أعدد ضد معيشيدات Rh₀ (D) الكرية الحمراء. إعطاء هذا الضد للأشخاص سجلي Rh₀ (D)، للأمهات سنيات D⁺ في الوقت التعرض للمستضد (مثل الولادة لطفل إيجابي Rh₀ (D)، D⁺ إيجابي) يحصر الجواب المناعي البدني نحو الخلايا الأجنبية، قد تكون الآلية ناجمة عن تثبيط مناعي بالتطعيم الراجع.
2. الاستعمال السريري: الغلوبولين المناعي Rh₀ (D) يستعمل للوقاية من مرض انحلال الدم Rh عند الوليد، لدى النساء اللواتي عولجن بالغلوبولين المناعي Rh₀ (D)، فإن الأضداد الولدية نحو Rh₀ (D) إيجابية الخلايا لا يتم إنتاجها في الحمل التالية، فيتم الوقاية من حصول مرض انحلال دموي عند الوليد.
3. الأضداد وحيدة المستمرة (MAbs) Monoclonal antibodies: من مميزات هذه الأضداد أنها ذات نوعية عالية، حيث يمكن من تطويرها لتدخل مع جزيئية وحيدة مفردة. إن التسنيع الإنساني للأضداد وحيدة المستمرة (murine «الطووين» أنتضت أحمالاً تشكل الأضداد المعدلة والتفاعلات المناعية، يظهر الجدول 3-53 خصائص بعض أعدد MAbs المتوفرة حالياً.
4. **Muromonab-CD3**: يرتبط هذا الضد الوحيد المستمرة مع المستقبل CD3 على سطح الخلايا التيموسية الطبيعية والخلايا التائية الناضجة، يحصر الفعل القتال للخلايا التائية السامة للخلايا ومن المحتمل أنه يتدخل مع التوظائف الأخرى للخلايا التائية، يستعمل Muromonab-CD3 في تدبير ثوب رفض الطعيم الكليوية المتحسسة، تشمل تأثير الجرعة الأولى حصى، شعيرة، وربة تفسية ووزمة روية، وقد يحدث تفاعلات قشر تحسس.
5. **Daclizumab**: يعتبر من الأضداد وحيدة المستمرة ذات النوعية العالية حيث ترتبط مع ما تحت الوحدة ألفا (α-subunit) من مستقبل IL-2 المتواجد على الخلايا التائية وتمنع تفعيل بالانترلكين-2، على الرغم من أنه يسبب تأثيرات مثبطات للمناعة الأخرى في زرع الكلية، فإن الـ daclizumab لا يستعمل

الجدول 56-3: خصائص الأضداد وحيدة المستمرة (MAbs).

| اسم المضاد وحيدة المستمرة | خصائصه واستعمالاته السريرية |
|---------------------------|---|
| Abciximab | معاكس لمستقبل الفليكوبروتين IIIa/IIb، يقى من تفاعل الربط التماسي في تراسر الصفائح يستعمل بعد جراحة الأوعية وفي التلازمات الكلوية الحادة. |
| Dacizumab | ترتبط مع ما تحت الوحدة ألفا من مستقبل الانترولين-2 وتمنع تعميل الخلية المقروية. يستعمل في زرع الكلية. |
| infliximab | ضد مستهدف ضد العامل المنظر الورمي (TNF- α). يستعمل في داء كرون والتهاب المفاصل الروماتوي. |
| Muizenonab | ضد لمستعد (CD3) في الخلايا الليمفية. يستعمل في رفض طعوم الكلية المتنبية (غير المتجانسة). |
| Palivizumab | ضد للبروتين السطحي للعدوى التنفسية العلوية. يستعمل وقائياً وعلاجياً في الأحماع القروية المخدولة التنفسية. |
| Ratuximab | ترتبط مع مستعد CD20 على الخلايا البائية لاهودجكن ويستهدف وظائف مناعية مقومة لتوسط انحلل الخلية. يستعمل في نغوما الخلايا البائية لاهودجكن. |
| Trastuzumab | يرتبط مع بروتين HER2 على سطح الخلايا البولية. سام لخلايا أورام الثدي التي تمتلك فرط تعميل للبروتين HER2. |

من أجل حوادث الرفض الحادة، على العكس من السيكلوسبورين، Tacrolimus أو مثبطات المناعة السامة للخلية، فإن التأثيرات غير المرغوبة لـ dacizumab متادلة مع الدواء الموه.

2. **infliximab** هو ضد وحيد المستمرة البشرية يمتلك آلية مشابهة لـ etanercept حيث يستهدف ضد العامل المنظر الورمي (TNF- α). يعرض الـ infliximab على خمود المقاومة العلاجية في داء كرون. ولكن لم تثبت فعاليتها العلاجية المديدة، بالمشاركة مع الستيروكيزات، فإن infliximab يحسن الأعراض لدى المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتوي، وهو فعال أيضاً في معالجة مرض الأمعاء الالتهابية، قد تحدث تفاعلات ناجمة عن التسريب التويدي وازدياد نسبة حدوث الإنان.

العوامل المعدلة للمناعة

تشمل العوامل التي تؤثر منبهة للاستجابات المناعية عسراً جديداً في علم الأدوية المناعية المترافقة مع الاستعمالات العلاجية الهامة الفعالة، والتي تضم معالجة أمراض غور المناعة، الأمراض الإنتانية المزمنة والسرطان.

A. **Aldesleukin**: هو انترولوكين 2- (IL-2) متماثل، الأخير هو لوكوكين داخلي المنشأ حيث يعزز إنتاج الخلايا التائية السامة للخلايا ويفعل الخلايا الطبيعية القاتلة (NK) (الجدول 56-7). يستعمل الـ Aldesleukin كعلاجية إضافية في كارسينوما الخبيثة البولية، وهو قيد الاختبار لفعاليتها الحسنة في وظيفة الخزن المناعي لدى مرضى الإيدز والاضطراب الأخرى من غور المناعة.

B. **interferons**: α -2b، α -2a، γ يشبه تكاثر الخلايا ويستعمل في الالتهاض الخلوي نوع Hairy، الالتهاض القوي الزمن، الميلانوما الخبيثة، ساركوما كابوزي، والتهابات الكبد الـ B و C. يمتلك الـ Interferon-B-1b بعض التأثيرات المفيدة في التصلب المتعدد الناجس. يمتلك الـ Interferon- α -1b تأثير أكبر كعزز للمناعة من بقية الانترفيرونات ويسمى أنه يؤثر من خلال زيادته لتركيب الـ TNF. يستعمل الشكل المتأشب لإتقان نسبة حدوث وشدة الإنتانات عند مرضى الورم الحبيبي المزمن.

C. لقاح الـ BCG (خصيان Calmette-Cuérin): يستعمل الـ BCG في بعض البلدان ضد مرض العمل وأيضاً كمنبه مناعي في معالجة سرطان المثانة السفطي. قد تكون فعاليتها ناجمة عن تعميله للبالعات وتميزه للاستجابات المناعية.

D. **Thymosin**: هو هرمون بروتيني من غدة التيموس حيث يثبه نضج الخلايا ما قبل التائية (pre-T cells) ويميز تشكل الخلايا التائية اعتباراً من الخلايا الجذعية للقروية الطبيعية. تستخدم المستحضرات الحابوية على التيموسين في متلازمة دي جورج (DiGeorge s) (عدم تنسج التيموس)، ولكن فعاليتها في حالات غور المناعة الأخرى لم تتأكد بعد.

آليات التحسس الدوائي

يمكن أن تصنف التفاعلات المناعية تجاه الأدوية في أربع مجموعات من التفاعلات التحسسية.

A. النمط الأول من التحسس الدوائي (البكر): هذا الشكل من التحسس الدوائي يشمل تفاعلات يتوسطها الـ IgE تجاه لدغات الحشرات والنباتات والملوثات بالإضافة للأدوية، تضم مثل هذه التفاعلات التآق، الشرى، والوذمة الوعائية، عندما يرتبط بالبروتينات الحاملة، تستطيع أن تؤثر جزئيات الدواء الصغيرة كنواشب (haptens) وتفعيل تكاثر الخلايا البائية وتشكل أضداد IgE، ترتبط هذه الأضداد مع مستقبلات Fc على سطح الخلايا البدينة النسيجية أو الأسسات الدموية، بالتعرض التالي، يرتبط الدواء المستضدي بشكل متصالب مع أضداد IgE الموجودة على سطح الخلايا الدنية والكريات البيض الأسمة فيطلق تحرر الوسائط استجابات وعائية وأذيات نسيجية، التي تشمل الهستامين، كينين، بروستاغلاندين، الليكوترونيات، الأدوية التي تسبب بشكل شائع هذا النوع من التفاعلات البسملينات والسلفاميدات.

مهارة حفظية: التآق والأدوية المقلدة للودي
(انظر الفصل 6 و 9)

في التفاعلات التأقية الشديدة، تشمل الحوادث المهددة للحياة انسداد قصبي، وذمة حنجرة، ووهط وعائي ناجم عن توسع وعائي محيطي ونقص حجم الدم. قد يساهم نقص الأكسجة في الحوادث القلبية التي تضم اضطرابات النظم القلبي واحتشاء العضلة القلبية، الأدوية المستعملة في معالجة التآق تستهدف بشكل رئيس المستقبلات المستعملة من قبل النواقل العصبية للجملة العصبية الودية.

1. لماذا يستخدم الإيبين ثفرون في التآق بدلاً من التوارايبس ثفرون؟

2. ما هي الأدوية الأخرى التي يمكن استعمالها في معالجة التآق؟

جواب المهارة الحفظية: ينظر في آخر هذا الفصل.

B. النمط الثاني من التحسس الدوائي: يشمل أضداد IgG و IgM التي ترتبط مع خلايا الدم الحبيطة، عند إعادة التعرض للمستضد يحدث حل خلوي معتمد على المناعة. تفاعلات النمط II تشمل المتلازمات المناعية الذاتية مثل فقر الدم الانحلالي الناتج عن الميت دواء، والذآب الحمامي الجهازى الناتج عن الهيدرازين أو البروكاين أميد، وفرفرية نقص الصفيحات الناجمة عن الكينيدين، ونقص الحبيبات الناتج عن التعرض لتعدين من الأدوية.

C. النمط الثالث من التحسس الدوائي: هذا النوع من شروط الحساسية هو من نوع التفاعل الدوائي (complex type) التحسسي المركب حيث يشمل على أضداد IgM أو IgG المثبتة للمنتج، ومن المحتمل أيضاً أضداد IgE، الأدوية التي تعرض على حدوث داء المصل والتهاب الأوعية هي من الأمثلة على ذلك، متلازمة ستيفن جونسون (اشرافقة مع المعالجة بالسلفوناميد) قد تنجم أيضاً عن تفاعلات النمط III.

D. النمط الرابع من التحسس الدوائي: هو تفاعل يتوسطه الخلية حيث يمكن أن يحدث بالتطبيق الموضعي للأدوية، وينجم عن التهاب جلد تماسي. (أكزيما تماس contact dermatitis).

E. التحسسات الدوائية العدلية: الأدوية التي تعمل الاستجابات التحسسية للأدوية أو السموم قد تؤثر على الخطوات المتعددة في الآلية المناعية، مثال ذلك: المسترويدات القشرية السكرية تثبط تكاثر الخلية المضاعفة وتثبث عن الآلية النسيجية والوذمة، ولكن عدلية الأدوية المفيدة في تفاعلات النمط الأول (مثل الإيبين ثفرون، الثيوفيلين، ديبامين) تحصر تحور الوسيط أو تؤثر كعماكسات بيولوجية ليدد الوسائط.

تأثير الأدوية

الأدوية التالية هي غائص عامة في المجموعة التي تم مناقشتها في هذا الفصل، يجب تعلم الأدوية الرئيسية بالتفصيل، ويجب معرفة ميزات التغيرات الرئيسية بشكل كافٍ لتمييزها عن الأدوية الرئيسية وعن بعضها البعض، ويجب تمييز العوامل الأخرى الهامة إلى أي مجموعة تنتمي.

| اسم المجموعة | البواء الدئيس | المفرات الرئيسية | أعمال أخرى هامة |
|---|--|--------------------------|--|
| المسكرويدات القشرية السكرية | Prednisone | | |
| المصادات | Cyclosporine | Tacrolimus | Cyclosporine |
| الأدوية السامة للخلية | Azathioprine cyclophosphamide | Fluorouracil | Azathioprine cyclophosphamide Fluorouracil |
| المثبطات الأنزيمية | Myophenolate, metite lilanolamide | | |
| العوامل المضادة للعامل المتحرر الورمي (TNF-α) And | Etanercept | Infliximab Adalimumab | |
| الأضداد | Lymphocytic immune globulin, muromonab CD3, R _h (D) immune globulin, dexamethasone | | |
| المنهات المناعية | Alkermes, interferon α-2b, γ | BCG, Thymosin | |

الأسئلة

التوجيهات: كل من العبارات المرقمة أي غير الثامة في هذا القسم تتبع بإجابات أي مقدمات العبارة. اختر جواباً أو متماً

واحداً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

- أي خلية مسؤولة من الوظيفة المناعية، تميز البندبات الأجنبية المرتبطة مع جزيئات المجموعة II من مركب التوافق النسيجي (MHC) على سطح الخلايا APC السامة للمستضدات، تقول الأنتروكين-2 تثير التفاعل المناعي الخلوي المسؤول عن تفاعلات المنصف -versus- الطعم؟
 - (A) الخلية المنفية البائية
 - (B) الخلية المنفية التائية السامة للخلايا
 - (C) الخلية المتفرعة
 - (D) الخلية البالعة
 - (E) الخلية المنفية التائية المساعدة (TH).
- السيكلوسبورين فعال في زرع الأعضاء، لن تتأثر المناعة لهذا الدواء يبدو أنه ينجم عن:
 - (A) تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)
 - (B) تفعيل الخلايا القاتلة النسيجية للوبسائط الانتباذية
 - (C) ازدياد تقويض أضداد IgG
 - (D) تثبيط تآسوخ معرثة (جبن) الأنتروكينات
 - (E) يتداخل في التمييز المستضدي
- Azathioprine:
 - (A) يرتبط بشعاع مع J immunophilin، الميثيولاممي.
 - (B) يحصر تشكل حمض الترايهدرو نوياتك.
 - (C) هو طليعة السترايين
 - (D) هو ذو سمية دوائية عامة ويسبب حدوث تشوهات ورمية
 - (E) هو مستقلب الميركاتوبورين
- العبارات (5-4): أعطي مريض مقبول وزرع أنتمت نفساً من العوامل المثبطة المناعة لتوقيته من رفض الطعم غير المتجانس. خلال الملاحظة حدث سمنة دروامة.
 - (A) Cyclophosphamide
 - (B) Cyclosporine
 - (C) الفلويولين المناعي الصفواي (LFG)
 - (D) Myophenolate metite
 - (E) الفلويولين المناعي (R_h)
- إذا تمثلت السمية حمى، إسهام، آفات جلدية واعتلال عقد ليفية، فالعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:
 - (A) Azathioprine
 - (B) Cyclophosphamide
 - (C) الفلويولين المناعي الصفواي (LFG)
 - (D) Myophenolate metite
 - (E) الفلويولين المناعي (R_h)

- (B) Cyclosporine
(C) الفلويدولن المناعي المقاوي
(D) Methotrexate
(E) Prednisone
- أي من الأدوية التالية تستعمل بشكل واسع لتثبيط المناعة الخلوية، تثبيط تركيب البروستاغلاندينات التيكوترونيات، وتزيد تعويض أضداد IgG
- (A) Cyclophosphamide
(B) Cyclosporine
(C) Inflixmab
(D) Mercapto purine
(E) Prednisone
- أي من العوامل التالية تنغل الخلايا القاتلة الفعلة للكريات البيضاء (LAKs) حيث تكون حواجز سلبية عابرة للمركبات التوافق التمييزي (MHC) وتستطيع أن تقتل الخلايا التي لا تمتلك تمثيل لا MHC
- (A) Aldesleukin
(B) Cyclosporine
(C) Etanercept
(D) Leflunomide
(E) Thalidomide
- أي من العوامل تؤثر على مرحلة التمهيز المستضدي؟
- (A) Cyclosporine
(B) Cyclophosphamide
(C) Methotrexate
(D) Rh₀
(E) Thalidomide
- العامل الفخر الورمي ألفا (TNF- α) يبد أنه يلعب دوراً هاماً في أمراض المناعة الذاتية والالتهابية. أي من الأضداد الوحيدة المستعمرة الإنسانية التي ترتبط مع TNF- α وتثبط تأثيره؟
- (A) Etanercept
(B) Inflixmab
(C) Maremot-CD3
(D) Sirolimus
(E) Thalidomide
- تغيرات (16-17): مريض مثبط المناعة عولج من أجل خضع جراحة بالمنظار خلالياً، خلال بضع دقائق من بدء التئمين تآخر، تطور لدى المريض تقبض قصبي شديد ووزمة حنجرة وهبوط ضغط دموي، يشي المريض على قيد الحياة نتيجة إعطائه المبرح للاببي نفرون، ولكن لمسه الحث بعد سنة من ذلك عولج المريض بدواء مضاد لتشنج، وتطور لديه نقص محببات،
- نوع التفاعل الدوائي الذي تسبب به التئمين هو
- (A) متلازمة المناعة الذاتية
(B) تفاعل بتوسط الخلية
(C) التخط الثاني من التفاعل التحسسي للدواء
(D) توسيد أضداد من IgE
(E) داء الصل
- نمط التفاعل الدوائي الذي يسببه الدواء المضاد للتلقيح هو
- (A) تفاعل دوائي من النمط III
(B) تفاعل دوائي من النمط IV
(C) داء حساسية متأخر
(D) بتوسط أضداد IgG أو IgM
(E) متلازمة ستيفن جونسون
- أي من العوامل التالية قادر على تثبيط كلاً من اللصاويات المائية والثائية عن طريق تركيب البورينات؟
- (A) Cyclophosphamide
(B) Methotrexate
(C) Mycophenolate mofetil
(D) Prednisone
(E) Tscrolimus
- أي من العبارات التالية خاطئة؟
- (A) Danazol هو ممتشد وحيد المستعمل (MAB) يرتبط مع مستشد CD3 على سطح الخلايا التيموسية البشرية والخلايا الثائية الناضجة.

- (B) الـ Etanercept هو شكل ناشبي من مستقبل TNF حيث يرتبط مع TNF- α ، السيتوكين ذو الطبيعة الالتهابية
(C) الـ Leflunomide يثبط تركيب الريبونيكلوتيد ويعيق الخلايا المفاهيمية في الطور G1 من الحلقة الخلوية
(D) الـ Thalidomide يستعمل لدى مرضى الإيدز لمعالجة التقرحات القلاعية
(E) الـ Thymosin استعمل في لا تمنع التيموسي لييزيد من إنتاج الخلايا التائية
14. أي من العبارات التالية حول الـ Sirolimus غير صحيح؟
(A) يرتبط مع FK الرابط للبروتين (FKBP)
(B) يثبط إنتاج السيتوكين من خلال تفعيل الخلايا التائية
(C) يزيد تكاثر الخلايا البائية
(D) يثبط تأثيرات العوامل المنبهة للمستعمرة
(E) يبطئ إنتاج الضد
15. أي من العوامل التالية تزيد من البلمعة بالبالعات لدى المرضى المصابين بالورم الحبيبي الزمن؟
(A) Aldesleukin
(B) Interferon- γ
(C) الغلوبولين المناعي اللفاوي
(D) Prednisone
(E) Trastuzumab

الأجوبة

1. تميز الخلايا المفاهيمية التائية المستضدات الغريبة المتواجدة على خلايا APC. وفي حال تفعيلها تقرر
الميتوكينات التي تعمل الناعة الخلوية (الشكل 56-2). الجواب (E).
2. يثبط السيكلوسبورين A، Calcineurin، وهي سيرين فوسفاتاز الذي يحتاج من أجل تفعيل عوامل تناسخ
النوعية للخلايا التائية، يثبط التناسخ الجيني لـ IL-2 و IL-3 والانتريفيرون- γ . الجواب (D).
3. يحصر الـ azathioprine الناعة الخلوية والخطية، يجب أن يستقلب أولاً حتى يصبح له
تأثيرات سامة للخلايا إلى مستقبل mercaptopurine وهو ميثيل تركيب البورين. وكما هو صحيح لفالبية
مضادات الانسقلاب البورينية، فإن السمية الدموية مرتبطة بالجرعة، واستعمال هذه العوامل كمثبطات
للناعة يتوافق مع ازدياد خطورة حدوث السرطان. الجواب (B).
4. ينتج الغلوبولين المناعي اللفاوي بشكل رئيسي من خلال تمييز الحيوانات الكبيرة، وتعامل مع مزيج من
البروتينات الغريبة، قد يسبب العامل طيف واسع من تفاعلات فرط الحساسية التي تشمل تفاعلات جلدية،
داء المصل، وحتى الناق، الأعراض الموصوفة هي نموذجية لداء المصل. الجواب (C).
5. تشمل التأثيرات العصبية المترافقة مع استعمال السيكلوسبورين شواش حس الأطراف (بنسبة 50٪)، وجفان
يديين (نسبة 25٪) وأهلامات، اختلاجات. الجواب (B).
6. البريديزون الميثونيد القشري السكري يستعمل واسع في الأمراض المناعية الذاتية وفي زرع الأعضاء كمثبط
للناعة، تمتلك الستيرويدات السكرية العديد من التأثيرات تشمل تلك الموصوفة. الجواب (E).
7. Aldesleukin (IL-2) والمديد من الانتروكينات تعمل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) و الـ Lymphokine
المفعل للخلايا القاتلة (LAK cells؛ القاتلات العشوائية). الاختبارات التي تجرى حول استعمال aldesleukin
لدى مرضى الإيدز مبينة جزئياً على حقيقة أن الخلايا المفاهيمية لدى هؤلاء الأشخاص تتج انتروكين-2
بشكل أقل أهمية من الخلايا المفاهيمية مما هو لدى الأصحاء. الجواب (A).
8. يحتوي الغلوبولين المناعي (D) Rh أضداد ضد مستضدات Rh، إعطاء، إلى الأم سلبية الـ Rh خلال 72 ساعة من
ولادتها لطفل إيجابية Rh يبقى من مرض انحلال الدم Rh لدى الوليد (أورام الحمر الخيشية) في الحمول التالية.
الجواب (D).
9. الـ Infliximab هو ضد وحيد المستعمر إنساني حيث يرتبط مع TNF- α ، الـ Etanercept أيضاً يرتبط مع الـ
TNF- α ، ولكن هذا البروتين المعطل (chimeric) يحتوي على مستقبل TNF- α الإنساني المرتبط مع المنطقة FC
من IgG الإنساني. الـ Thalidomide هو جزيئة صغيرة يبدو أنها تثبط إنتاج الـ TNF- α . الجواب (B).
10. المريض يعاني من استجابة تأقية نتيجة إعطاء التيسلين، هذا تفاعل دوائي من التمثيل I (المكر)، بتوسط
أضداد IgE. الجواب (D).
11. نقص الحبيبات (واللثة الحمامية الجهازية) متلازمات مناعية ذاتية يمكن أن تحدث بالأدوية. وهي من
التفاعلات المعط II بتوسط الأضداد IgM و IgG التي ترتبط مع الخلايا الدموية الدورانية. من المحتمل أن
المريض يعالج بالـ clozapine من أجل حالته النفسية (انظر سمية Clozapine، الفصل 29). الجواب (D).

12. حمض Mycophenolate، المتشكل من mycophenolate mofetil، يثبط الأدينوزين مونوفوسفات ديهيدروجيناز في سبيل تركيب النورين يثبط هذا التأثير كلاً من التنغيم المناعي للخلايا التائية والبائية، يستعمل Mycophenolate Mofetil لوحدة أو مشاركة مع الميكالوسبورين في زرع الأعضاء. الجواب هو (C).
13. الـ Dacizumab هو ضد وحيد المستعمرة حيث يرتبط مع ما تحت الوحدة ألفا على مستقبل الانتركون-2، يستعمل Dacizumab في زرع الكلية وهو أقل سمية من muromonab-CD3. الجواب (A).
14. بشكل مشابه لـ Tacrolimus، يرتبط الـ Sirolimus مع FKBP، ولكن بشكل غير مشابه لـ Tacrolimus يثبط استجابة الخلايا التائية تجاه السيتوكينات بدون أن يؤثر على إنتاج السيتوكين. يمتلك الـ Sirolimus جميع التأثيرات الأخرى الموصوفة. الجواب (B).
15. تحت الموافقة على استعمال الانترفيرون غاما في الورم الحبيبي المزمن، والذي هو حالة من عوز الخلية البالغة، ينقص هذا العامل من تواتر تكرار الأورام. الجواب (B).

جواب المهارة الحفظية: التآق والأدوية المقلدة للودي
(انظر الفصل 6 و9)

1. Epinephrine، يفعل جميع المستقبلات الأدرنجية، بينما النورابين تفريين يمتلك فعالية مقلدة قليلة على مستقبلات بيتا-2 الأدرنجية، هذا الاختلاف يعتبر هاماً في التآق، لأن تفعيل المستقبلات الأدرنجية مطلوب لإحداث توسع قصبي يماكس تقبض الطرق الهوائية المحدث بالتآق. إن تأثير الأبيي تفرين المقلد لمستقبل α الأدرنجي يماكس التوسع الوعائي المحدث بالتآق ويماكس جزئياً ازدياد النفوذية الوعائية (إعطاء السوائل يعتبر حجر الزاوية في معالجة التآق)، بينما يساعد مقلد β الأدرنجي على المحافظة على إنتاج القلب.
2. إذا كان التشنج القصبي هو المسيطر، يمكن استعمال مقلد اصطناعي لـ β 2 انشاقياً مثل Albuterol. أو إعطاء وريدي للتوفيلين إذا كان الوهم القلبي هو المسيطر، فقد يفيد إعطاء الأدوية المضيفة للأوعية مثل مقلدات α -الأدرنجية مثل الفنيل إيفرين ومقلدات β الأدرنجية مثل الدوبامين والدوبوتامين.

مدخل على علم السموم 57

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- تدوين أربع ملوثات هوائية رئيسة مع تأثيراتها السمية.
- تحديد أربع أنواع من السموم الشائعة من المبيدات والمبيدات الحشرية، بما فيها مركبات الكور، مثبطات كولين استراز والمبيدات الحشرية النباتية.
- تدوين أثنان من مبيدات الأعشاب الضارة الهامة وسميتها الرئيسية.
- وصف الأهمية السمية للملوثات البيئية الناجمة عن dioxins وعديدات الكلوريد ثنائي الفينيل (PCBs).

تعلم التعاريف التالية

المجدول 57-1: تعاريف.

| المصطلح | التعريف |
|--|--|
| علم السموم | جزء من علم الأدوية الذي يعالج التأثيرات غير المرغوبة للمواد الكيميائية على الأجهزة الحيوية. |
| علم السموم المهني | هو ذلك الجزء الذي يعالج التأثيرات السمية للمواد الكيميائية المتواجدة في أماكن العمل. |
| علم السموم البيئي | منظمة من قبل هيئة الصحة والسلامة المهنية (SOHA) في الـ USA هو ذلك العلم الذي يعالج التأثيرات السامة عن العوامل (تواجده في البيئة (هواء، ماء، إلخ) منتظم من قبل هيئة حماية البيئة (EPA) في الـ USA. |
| Ecotoxicology | هو ذلك العلم الذي يعالج التأثير غير المرغوبة للعوامل المتواجدة في البيئة على مجموع السكان مقارنة مع الأشخاص منفردين. |
| الخطر | هو التأثير المتوقع لحدوث تأثير سمي معين كاستجابة لتعامل معين. |
| القيم المحددة لعتبة التحمل (TLV) | مقدار التعرض للمادة المغطاة حيث يكون آمن لفترة محددة من الزمن. يكون أعلى في الفترات القصيرة مما هي في الفترات الأطول. |
| مميز بشكل عام على أنه آمن (GRAS) | قائمة رسمية من المواد التي من خلال الجريب والاختبار لم تبيد تأثير سمي مما. |
| التراكم الحيوي | ازدياد تركيز مادة ما في البيئة نتيجة استمرارها البيئي وخواصها الفيزيائية (مثل انحلالها بالدهن) مما يجعلها تتراكم في الأنسجة والكائنات الحية (المتعضيات). |
| التلصق الحيوي | تركيز آخر للمواد الكيميائية ضمن المتعضيات التي تتغذى على متعضيات أخرى لذلك تتركز هذه المواد الكيميائية في أنسجة الأنواع الفترسة. |
| الوارد اليومي المقبول (Acceptable daily intake (ADI) | الوارد الأعظمي اليومي من مادة كيميائية. خلال مدة الحياة. لا يمكن إدراك خطورة |

المفاهيم:

المواد الكيميائية في البيئة. المنزل، العمل والجو إلخ. قد تتعرض من المخاطر الصحية الهامة. بعض من هذه المجموعات الكيميائية المذكورة في الشكل 57-1.



الشكل 57-53: الخطوط الكيميائية في البيئة، الأسمدة والمعادن تم مناقشتها في الفصل 53.

التهديدات البيئية:

أ. التصنيف والأفواج الرئيسية: تشمل الأنواع الرئيسية لمكونات الهواء السامة في الدول الصناعية: أول أكسيد الكربون (حيث يتكون بشكل 50٪ من ملوثات الهواء الكلية، أكسيدات الكبريت (18٪)، وهيدروكربونات (12٪)، مواد خاصة (مثل جزيئات التشحيم) وأوكسيد الأوزون (6٪). يبدو أن تلوث الهواء الجوي يساهم في التهابات الشعبات والمرض الرئوي المزمن، ويسبب تلوث الرئة.

ب. أول أكسيد الكربون: هو غاز عديم اللون، رائحة، يتفاعل بسرعة مع الهيموغلوبين، إن إلفة CO تجاه الهيموغلوبين أكثر 200 مرة من إلفة الأكسجين، القصة الجديدة لعلمية التحمل (TLV) لأول أكسيد الكربون لمدة 8 ساعات عمل يوصى بها 25 جزء من المليون (ppm)، في الازدحام الشديد، فإن تركيز CO قد يزيد عن 100 ppm.

ج. التلوثات: سميت أول أكسيد الكربون تلوث أكسدة متوسطة، اصباح هو أول الأعراض، يتبع بتخليط تشويش، وتقلص حدة النظر، حرق في الفم، شعور بصعوبات اختلاجية وموت، يحدث الوحد والخطي عندما يصل تركيزه 240 من الهيدروكربون إلى كاربونكسي هيدروكربون، قد تتفاقم هذه التأثيرات غير المرغوبة بارتفاع درجة حرارة المحرك، وتلوثات الفاعلة.

د. التلوثات: إزالة أكسيد أول أكسيد الكربون وتلوث أوكسجين، مصادر (تقسيم) من الطرق العلاجية الرئيسية، يوصى الأكسجين، الطريقة الشائعة من تنقية أول أكسيد الكربون.

ع. تلوث أكسيد الكبريت: هو غاز عديم اللون، يتشكل من احتراق ما يخرج من «أرض بالناس».

أ. التلوثات: سميت ثاني أكسيد الكبريت، SO_2 حمض كبريتي يتسبب من الأنشطة الصناعية الرئيسية، هذا الحمض يتسبب في عثاقية الحاد، إنه، إن تلوثات التلوثات والتلوثات، خاصة من مركبات الكربون من التلوثات الأساسية للتلوثات، إن 10-5 جزء من المليون (ppm) كافية لتسبب تشنج قصبي، تسبب، قد يؤدي الحرق التلوث التلوث إلى زلزال، وقد يتسبب التلوث التلوث التلوث من التلوث التلوث التلوث.

ب. التلوثات: تشمل الممارسة الرئيسية التلوثات من التلوثات والتلوثات والتلوثات.

ج. أكسيد الأوزون: إلى أكسيد الأوزون (NO_2)، غاز عديم اللون، غير المتغير الرئيسي في هذه المجموعة، يتشكل التلوثات التلوثات التلوثات التلوثات.

د. التلوثات: سميت ثاني أكسيد الأوزون، غاز عديم اللون، غير المتغير الرئيسي في هذه المجموعة، يتشكل التلوثات التلوثات التلوثات التلوثات.

هـ. لا تتسبب معالجة نوعية، تلوث الإجهاد، التلوثات التلوثات التلوثات التلوثات.

و. التلوثات: سميت ثاني أكسيد الأوزون، غاز عديم اللون، غير المتغير الرئيسي في هذه المجموعة، يتشكل التلوثات التلوثات التلوثات التلوثات.

ز. التلوثات: سميت ثاني أكسيد الأوزون، غاز عديم اللون، غير المتغير الرئيسي في هذه المجموعة، يتشكل التلوثات التلوثات التلوثات التلوثات.

ح. التلوثات: سميت ثاني أكسيد الأوزون، غاز عديم اللون، غير المتغير الرئيسي في هذه المجموعة، يتشكل التلوثات التلوثات التلوثات التلوثات.

المذيبات

تستعمل المذيبات في الصناعة وتنظيف الملابس وتتميز المصدر الرئيس للتعرض المباشر للهيدروكربونات وتساهم في تلوث الهواء.

A. هيدروكربونات الأليفاتية: تشمل هذه المجموعة المذيبات الهالوجينية مثل رباعي كلور الكربون، الكلوروفورم و تري كلور إيثيلين.

1. التأثيرات: المذيبات هي مبيطات قوية للجملة العصبية المركزية. تشمل التأثيرات الحادة للتعرض المفرط: الغثاس، دوام، اضطرابات حركية، صداع، وسبات. يؤدي التعرض المزمن إلى هيدروكربونات الهالوجين إلى كلاً من سوء الوظيفة الكبدية والسمية الكبدية. يؤدي التعرض المديد لرباعي كلور الكربون (تتراهيدروكربون) أو ثلاثي كلور الكربون إلى اعتلال عصبي محيطي.

2. المعالجة: الابتعاد عن التعرض مع العلاج النوعي المتوفر فقط. التثبيت الشديد الخطير لل CNS قد يعالج بدعم العلامات الحيوية (الفصل 60).

B. هيدروكربونات العطرية: تشمل البنزين والتولوين.

1. التأثيرات: يؤدي التعرض الحاد إلى تثبيط CNS مع غثاس وسبات. يترافق التعرض المزمن للبنزين بانسداد دمي (نقص الصفائح، نقص الكريات البيض، فقر دم لا مصنع) وعادة قد تولد الإيضاض، التولوين ليس مبيطاً لنقي العظام.

2. المعالجة: الابتعاد عن التعرض بطريقة الوحيدة لإتقاص السمية. تثبيط الجملة العصبية المركزية (CNS) يمكن تدبيرها بدعم العلامات الحيوية.

المبيدات الحشرية:

A. التصنيف والأنواع الرئيسية: تشمل الأنواع الثلاثة الرئيسية للمبيدات الحشرية هيدروكربونات الكلورة (DDT ومشتقاتها)، مبيطات الامتيل كولين استراز (Carbamates)، والفوسفور العضوي، المواد النباتية (rotenone, nicotine, قلويدات الـ pyrethrum).

B. هيدروكربونات الكلورة: هي مواد كيميائية تستقلب بشكل ضئيل جداً وتستمر محبة للدهن حيث تتراكم في دسم الجسم وتعرض للتراكم الحيوي والتضخم الحيوي (أنظر الجدول 57-1).

1. التأثيرات: تحصر الهيدروكربونات الكلورة التمثيل الفيزيولوجي لأغنية الصوديوم في الأغشية العصبية وتسيب إطلاق كمونات عمل غير منضبطة، الرجضان عو العلامة الأولى للانسجام الحاد وقد يتطور للاختلاجات، يسيب التعرض المزمن لدى الحيوانات لازدياد تشكّل الأورام. التأثيرات السمية نتيجة التعرض المديد عند الإنسان غير واضحة، لم يكشف وجود علاقة عند الإنسان ما بين خطورة سرطان الثدي والمستويات المصلية لمستقلبات DDT.

2. المعالجة: لا توجد معالجة نوعية للانسجام الحاد بالهيدروكربونات الكلورة، بسبب أنصاف أعمارها الطويلة جداً في المتعضيات وفي البيئة (سنوات)، فقد نقص استعمالها في أمريكا الشمالية وأوروبا.

C. مبيطات الكولين استراز: الـ Carbamates (مثل aldicarb, carbaryl) ومركبات الفوسفور العضوية (مثل parathion, malathion, dichlorvos) هي مبيدات حشرية فعالة ذات أنصاف أعمار حيوية قصيرة الأمد. إن مبيطات الكولين استراز رخيصة الثمن تستعمل بكثرة في الزراعة.

1. التأثيرات: كما هو موصوف في الفصل 7، تزيد هذه العوامل من التثبيب الموسكاريني. تشمل التأثيرات الحادة الدبوسية، تدفق الغاب تقبض قصبي وإقياء، إسهال، تشب الجملة العصبية المركزية يليها تثبيط، تحزمت عضلية، ضعف وثقل، السبب الأشيع للموت هو التثبيط التنفسي. إن التعرض المزمن لبعض مركبات الفوسفور العضوي (ليس الـ Carbamate) ينجم عنه حدوث السمية العصبية متأخرة مع تنكس محوري. يبدو أن الآلية السمية تشمل ضفورة أنزيم الاستراز العصبي المستهدف (NTE).

2. المعالجة: تستعمل الاتريوين بجرعات كبيرة للسيطرة على زيادة الفعالية الموسكارينية، يستعمل parldoxime (2-PAM) لإعادة تشكّل الكولين استراز. قد تكون التهوية الاصطناعية ضرورية.

E. المبيدات الحشرية النباتية:

1. النيكوتين: يمتلك النيكوتين التأثيرات نفسها على المستقبلات الكولرجية النيكوتينية عند الحشرات كما هي عند الثدييات وربما تقتل بالآلية ذاتها، تشبب يليه ثقل في العقد، الجملة العصبية المركزية، التثقل العصبي العضلي. المعالجة داعمة.

2. Rotenone: بسبب هذا القلويد النباتي المبيد الحشري اضطراب هضمي عند تناول والتثباب ملتحمة

- وأكثرها بالتلفاس المباشر مع سطح الجسم. المعالجة عرسية.
3. **Pyrethrum**: إن التأثير السمي الأكثر شيوعاً لهذا المبيد من التلويثات النباتية هو أكزيما التماس. تناول أو استنشاق كميات كبيرة منه تسبب تقيح للـ CNS (يشمل حدوث اختلاجات) وانسداد عصبي محيطي. المعالجة عرسية، باستعمال مضادات الاختلاج في حال الضرورة.

عبيدات الأعشاب:

- A. **Paraquat**: يستعمل بشكل واسع لقتل الأعشاب الضارة في المزارع وفي صيانة الطرق الرئيسية.
1. **التأثيرات**: المركب غير سام نسبياً ما لم يبتلع (يُؤخذ بطلاً). سبب عضمه، فإن التأثير اليديسي هو تخريش معدني معوي مع إبقاء دموي وبراز دموي. ويحدث خلال بضعة أيام علامات قصور رئوي وعادة تتفاقم وينجم عنها تلف رئوي وغالباً الموت.
2. **المعالجة**: لا يوجد ترياق متوفر، تشمل المعالجة الداعمة غسيل المعدة والتحال. نتائج البقاء لا تزال أقل من 50% بعد تناول كمية قليلة من 3 مل.
- B. **Pacnoxyacetic Acids**: 2. 4 دي كلورو فينوكسي أسيتك أسيد (D-4-2) و، 4، 5 تري كلوروفينوكسي أسيتك أسيد (2، 4، 5، T) هما العنصران الهامان في هذه المجموعة، ينتج خلال عملية التضميع ملوثات الـ dioxin (انظر أدناه الانسداد بالـ dioxin).
1. **التأثيرات**: إن الجرعات الكبيرة من 2، 4، 5، D أو 4، 2، 5، T تسبب نفس مقوية عضلية وسيات. يترافق التعرض المزمن بازدياد خطورة لمخوما لاهودجكن.

الملوثات البيئية

تشمل المركبات الكيميائية التي تساهم في تلوث البيئة: هيدروكربونات الكلورة (انظر أعلاه)، الـ dioxins، وعبيدات الكلوريد ثنائية الفينيل (PCBs).

A. Dioxins:

1. **المصدر**: إن الـ Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) هي مجموعة كبيرة من المركبات المتشابهة الأكثر أهمية هو 2، 3، 7، 8، تترافيدروكلورو بنزو- P، دي أوكسين (TCDD)، لا ينطلق الـ dioxins استعمالاً تجارية. تظهر بالبيئة بشكل غير مرغوب من منتجات الصناعة الكيميائية، الـ PCDDs ثابت كيميائياً ومقاوم بشدة للتفويض البيئي.
2. **السمية**: عند حيوانات المخبر، التعرض للـ TCDD سبب العديد من التأثيرات بما فيها متلازمة الهزال، سمية كبدية، سوء وظيفة مناعية، تأثيرات مشوية وسرطان. عند الإنسان، العلامات الأكثر شيوعاً للسمية هي الأكزيما والعد الكلوري chloracne، وتقترح الدلائل الوبائية بأن dioxins قد يمتلك تأثيرات مسرطنة عند الإنسان وربما يزيد خطر لمخوما لاهودجكن.

B. Polychlorinated Biphenyls (PCBs):

1. **المصدر**: استعملت هذه المادة بشكل واسع في صناعة التجهيزات الكهربائية حتى تم تمييز تأثيرها الضار على البيئة. إن PCBs من بين المركبات العضوية المعروفة الأكثر استقراراً وهي ذات استقلال ضعيف ومحببة للسم.
2. **السمية**: عند العمال المعرضين للـ PCBs، التأثيرات الأكثر شيوعاً هي الانسداد الجلدي (عد، احمرارية، التهاب أجرية، الأضرار، غرمة تقرن)، وشكل أفا، ثوئرا، فقد لوحظ ازدياد خفيف في التري غليسيريد البلاسمية وارتفاع الأنزيمات الكبدية. وقد اقترحت استثنائية التأثير المشوي بالاستعمال لمدة أشهر نتيجة تناول زيوت الشحح الحاوية على PCBs.

مزاورة حفظية: أمان الأدوية الجديدة

(انظر الفصل 5)

تطلب الـ FDA (هيئة الدواء والعلماء الأمريكية) إثبات الأمان للسمي لدواء جديد قبل تنقيعه من التاجية السريرية. إذا تم تهيأة دواء للاستعمال الجهازي الزمن، ما هو الاختبار السمي المطلوب عند الحيوان؟

جواب: المزاورة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الأسئلة

التوجيهات: كلاً من السيارات المديعة أو البهل غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متعمات، اختر جواباً واحداً أو صم حيث يكون الأفضل في كل سعة.

1. غالباً ما يظهر في لوس أنجلوس في الصيف العاد خلال النهار دخان كثيف ذو لون بني فاتح وهو غالباً ناتج من:

- عن:
(A) Carbon monoxide
(B) Hydrocarbons
(C) Ozone
(D) Nitrogen dioxide
(E) Sulfur dioxide

2. عقلت في الازدحام المديري لمدينة نيويورك (New York) في الصيف لمدة 3-4 ساعات وبدأت تعاني من صداع، وشعور بالضيق في العنق الصدغية، وازدياد في التنفس، السبب الشائع لهذه التأثيرات هو استنشاق:

- (A) Carbon monoxide
(B) Nicotine
(C) Nitrogen dioxide
(D) Ozone
(E) Sulfur dioxide

3. يعمل رجل في مخزن يحتوي على مواد كيميائية زراعية ومبيدات، أي من العبارات التالية حول احتمال التعرض للمواد السمية في مكان العمل أقل صحة؟

- (A) ارتقاء التراكيز الهوائية لثل هذه المواد الكيميائية يجب مراقبتها باستمرار
(B) قد يعاني من التعب وربما عزع في حال تعرض لأبخرة الهيدروكربون الهالوجينية
(C) قد يصاب باحتلال عضلي متأخر إذا كان يعمل في مناطق خزن مركبات الفوسفور العضوية
(D) قد يظهر لديه عد (rash) نتيجة التعرض للمبيدات الحشرية كلوروفينوكسي
(E) قد يظهر لديه وذمة رئوية متأخرة إذا تعرض للهيدروكربون المتكافئة المبيد الحشري

4. تشمل الثأثبات الصميجة العامل المسمي مع الطريقة الأفضل للعلاج كل ما يلي عدا:

- (A) أول أكسيد الكربون: 10% أو أكسجين معط التوت
(B) ستراتوكوريد الثأثيون: دعم العلامات الحيوية
(C) ثاني أكسيد الأروث: لا توجد معالجة نوعية للوذمة غير القلبية الرئوية
(D) الباريتوت: التحال الدموي

(E) الباريتوت: الأتروبين

5. أي من المواد الكيميائية التالية لا تعدس لتساركم الحيوي والتضيق الحيوي وأقل سمية؟ أن تكون خلسراً

- بشياً؟
(A) DDT
(B) Dieldrin
(C) PCBs
(D) TCDD
(E) Toxaphene

6. مستخدم في شركة مسؤولة عن إزالة التآثبات عند أرضية الطرقات في البلدة، تتناول بشكل عارض كمية قليلة من معول مبيد للأعشاب يحتوي الباريتوت، قبل في الاسناف خلال ساعتين من تناول المادة في مشى شديدة، ما هي الأعراض والعلامات التالية الأفضل لوصف حالته في شرفة الإسعاف؟

- (A) إسهال، قيء، تدرن، وشعف عضلي سيكلي شمعق
(B) دوخة، غثين، إثارة، وشرب معكسات
(C) ضيق نفس، سوء وضعية رئوية، ارتفاع حرارة الجسم
(D) تغرقش عضلي مع إلقاء دموية وبراز دموي
(E) موط ضغط شرياني، تسرع قلب، وقصور تنفسي

7. تم خزن مواد كيميائية حربية مصنوعة في عام 1950، في موقع عسكري، بدأ العديد من العمال المدنيين العاملين في هذه التسهيلات والشور بأنهم نرس مصة حدة. مع أعراض تشمل ضيق نفس، غثين بطني، إسهال، وكان لديهم مفرزات مخاطية وقصبيية رغاميه برة. ما هو نوع المركب السام الأكثر احتمالاً أن يسبب هذه التأثيرات؟

- Aliphatic hydrocarbons (A);
الذئبان البوشني (B);
الخرذل الأزوتي (C);
الفوسفور العضوي (D);
Rotenones (E)

نوجييات (العبارة 6-12): تتألف الأنسلة المتصالبة في هذا القسم بقائمة من الخيارات المرفقة متبعة بعبارات مرفقة

متعددة، اختر جواباً واحداً

- Aldicarb (A)
Benzene (B)
Carbon monoxide (C)
Carbon dioxide (D)
DDT (E)
Dioxin (F)
Mala thion (G)
Nitrogen dioxide (H)
Para quat (I)
Pyrethrum (J)
Rotenone (K)
Sulfur dioxide (L)
Tetrachloroethy lene (M)
Toluene (N)

١٠. يتفاقم الترو عند المرفعي الذين يتعرضون لعامل مروج عندما تكون تراكيزه في الهواء منخفضة 2-1 ppm.
يشكل عادة من احتراق ما يخرج من الأرض بالحفر.
يسبب التعرض الحاد للمذيب الهيدروكربوني الأنفيثي تشييد لل CNS، التعرض المزمن يؤدي إلى ضعف الذاكرة واعتلال عصبي محيطي.
يعتبر المركب من المخاطر البيئية الفعالة حيث يتشكل نتيجة التلوث المنتج خلال تصنيع المبيدات العضوية.
خالياً في العقاقير خلال مراحل تطورها الأولى يبدو أنها أكثر سمائية لهذا العامل، حيث يسبب نقص عناصر الدم الشامل وقرص الدم لا مصنع.
يشكل غذا العامل من مصدر نباتي، التأثير غير المرغوب الأضرار إنذاراً هو أكثرهما التماس التناول الفعوي
يشكل عرض يسبب تشبه لحملة العصبية المركزية ويشمل حدوث الاستلاجات.

١١. يشتق لون الفسار الكفيف بشكل جزئي من المادة المعلقة، عديم، يكون الإنسان الكثيف في فائق فإن هذا اللون يكون مشتق من أكسيد الأوزون، جميع الموثقات الهوائية المشوية أعلاه عديم اللون، الجواب (D).
١٢. الأعراض الموسمية في غالباً ناجمة عن استنشاق أول أكسيد الكربون، الجواب (A).
١٣. على الرغم من أن DDT المركبات المشابهة لم تعد تستخدم في أمريكا الشمالية كمبيدات حشرية، لكنها لا تزال تصنع هنا للأسواق الأجنبية. يسبب التعرض لمل هذه المواد إثارة وتثبيبه الجملة العصبية المركزية، لا تشييد سوء الوظيفة الرئوية، الجواب (E).

١٤. لا يوجد قيمة لإجراء التحال الدموي في حال التسمم بالباراكوات (Paraquat)، الجواب (D).
١٥. Dichlorvos، هو مبيد كولرين استرأز فوسفوري عضوي، يستقلب بسرعة ويتفكك بالإمعاة، إن ١١ Carbofemate وفنوسينور العضوي لا يترتب في البيئة، مبيدات تشييد تشييد السورة (DDT، Toxaphene)، وشاقي القتل عديد الكلور (PCBs) و dioxins (TCDDs) هي مواد كيميائية ثابتة، الجواب (B).
١٦. paraquat، مادة شديدة التسمج للأنيوب الهضمي، يؤدي التناول الفعوي لمبيد الأعشاب لتفريش هضمي ملحوظ، إبقاء دموي وعادة دم في البراز، يجب إجراء غسيل المعدة مع الفحم الفعال بشكل متكرر لإزالة الباراكوات غير الممتص من المعدة. لا تظهر علامات القصور الرئوي حتى عدة أيام وعادة تكون متطورة، ينصح عنه تلف رئوي شديد وألوث غالباً، الجواب (D).

١٧. سمية جداً، إن مبيدات الكلورين استرأز الفوسفورية العضوية شديدة الفعالية (مثل tabun، sarin) قد تم تطويرها لأغراض كيميائية حربية، يشكل خزنها خطورة سمية فعالة، من الهام تمييز أعراض وإعلامات حدوث

- الاستيل كولين (DUMBLES)؛ انظر الفصل 7)، والتي تشمل تلك الموصوفة، الجواب (D).
8. إن ثاني أكسيد الكبريت هو عامل مرجع يشكل حمض الكبريت بتماس مع السطوح الرطبة. وهذا مسؤول عن التأثيرات المخرشة للأغشية المخاطية للعين، تجويف الفم والبالعوم والجهاز التنفسي. مرضى الربو المصابين بمرض قلبي والمسنين هم ذوي حساسية خاصة تجاه ثاني أكسيد الكبريت. ثاني أكسيد الآزوت يسبب مشاكل مشابهة، ولكنه عامل مؤكسد يتشكل من النيران واللفف المحفوظ في الزارع. الجواب (L).
9. ثلاثة من المذيبات الهيدروكربونية المدونة: benzene، tetrachloroethylene، toluene، قد يسبب كل منها تأثيرات عصبية مركزية مثل الصداع، التعب وفقد الشهية، البنزين والتولوين مركبات هيدروكربونية عطرية، الجواب (M).
10. إن الـ Dioxin مادة ملوثة تتشكل خلال عملية تصنيع المبيدات العشبية. تشمل 2، 4، D و 4، 5، T- (عامل بروتقالي). الجواب (F).
11. يعتبر التعرض المزمن لـ Benzene ذو سمية دموية ملحوظة. أذية خلايا النقي العظمي من ميزات الهيدروكربون العطري. وقد تم تحديد الـ benzene أيضاً كمادة مهبة لحدوث الابيضاض. الجواب (B).
12. إن كلا من الـ pyrethrum و Rotenone مشتق من النباتات، قد يسبب أكزيما بالتماس الجلدي. يسبب التناول الفموي العارض للـ rotenone تخريش الأنيوب الهضمي ولكن لا يسبب تأثيرات عصبية. الجواب (J).

جواب المهارة الحفظية: أمان الأدوية الجديدة
(انظر الفصل 5)

إن الدراسات السمية الحادة على نوعين من الحيوانات هي من شروط الـ FDA لجميع الأدوية الجديدة قبل استعمالها عند الإنسان. إن الدراسات السمية ما تحت الحادة والمزمنة تعتبر مطلوبة للأدوية التي يقصد بها الاستعمال الجهازي المزمن. يشمل اختبار السمية عند الحيوانات تحديد الجرعة السمية (LD)، مراقبة الوظائف الدموية، الكبدية، الكلوية والتنفسية، فحوصات نسيجية مرضية وشاملة واختبار تأثيراتها على الحمل والإنجاب وفعاليتها المسرطنة.

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الآلية العامة للمواد الخالبة المعدنية.
- تحديد المواد الخالبة المفيدة سريرياً ومعرفة استقلاباتها وتأثيراتها غير المرغوبة.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة الالتهام الحاد والمزمن بالرصاصة.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة التسمم بالزرنيخ.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة التسمم بالزئبق العضوي وغير العضوي.
- وصف الملامح السريرية الرئيسة ومعالجة التسمم بالحديد.

تخطيط التسمم حسب الجدول 53-1

| الجدول 53-1: التسمم | المصطلح |
|---------------------|--|
| السمية | سمية ذات عتبة منخفضة، و التي هي السمية السلبية، خصوصية تستطیع أن تشكل مركبات مستقرة مع الذرات المعدنية ذات الشحنة السالبة (عابطة) العديد الكبريت |
| التسمم (Bismuth) | مثلاً: تتسمم عن التسمم بالزئبق تتميز بالآتي: نقص الذاكرة، هياج وهذيان |
| زئبق (Pb) | تأول مواد لا تتأول، في هذا القسم يصفى بآتي: زئبق (Pb) تتأول مواد الهضام الحوية على الرصاص من قبل الأطفال الصغار |
| الاستسمام بالرصاص | مثلاً: زئبق يصفى معدلة تاجه من الاستسمام والرصاص والتي تختلف حسب الوظيفة |
| (Fluorine) | السمية أو المستويات السمية وعمل الكربون |

المعادن

المعادن الناقصة في هذا الفصل . الرصاص ، الزئبق ، الزئبق والحديد . تسبب غالباً التسمم عند الإنسان ، تختلف الظاهر السمية للمعادن ولكن غالبية تأثيراتها تنجم من التداخل مع مجموعات الكبريت الأثرية والبروتينات المنظمة . المركبات الخالية هي مواد عضوية تمتلك مجموعتين أو أكثر ذات شحنة السلبية تستطيع أن تشكل روابط تكافؤية ثابتة مستقرة مع الذرات المعدنية الباقية ، كما تم التذكير في هذا الفصل ، تستطيع المركبات الثابتة غالباً أن تطرح بشكل ثابت ، وذلك تقص من سمية المعدن .

المواد الخالية:

المواد الخالية الأكثر فائدة هي الـ dimercaprol (BAL) ، edetate (EDAT) ، Succimer ، deferroxamine . إن الاختلافات بين هذه العوامل من حيث الفعالية تجاه المعادن النوعية تنظم تطبيقاتها السريرية . بعض هذه التطبيقات مخصصة في الجدول 53-2 .

1. Dimercaprol ، عبارة عن 2 ، 3 دايبركاتوبروميونول (BA) [Brisish: antilewante] ، يدعى الـ bidentate ، الخالب حيث يشكل رابطتين مع الشحنة المعدنية فضعم ارتباط المعدن بالبروتينات السمية ويسرع من إخراجها .
2. الاستعمال السريري : يستعمل في الاستسمام الحاد بالزئبق والزنك ، والتسمم بالرصاص حيث يوصف مع edetate ، وهو عبارة عن سائل زيتي يجب إعطاؤه عن طريق الحقن الوريدي .

جدول 53-2: شهادات الفعالية للاستعمال بالـ BAL ، في التسمم بالرصاص ، الزئبق ،

| اسم المعدن | الشكل الذي يدخل إلى الجسم | طريق الاستعمال | الأعضاء المستهدفة بالتسمم | السمية |
|------------|----------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| الرصاص | أشكال وأكاسيد الرصاص غير العضوية | السبيل الهضمي ، التنفسي ، الحقن (شاق) | الجهاز العصبية ، الدم ، الكلى ، CNS ، الكلى | edetate, dimercaprol, succimer, penicillamine |
| الزئبق | زئبق أيون الرصاص | الحقن (زئبق) ، السبيل الهضمي | الجهاز العصبية المركزية | Succimer |
| الزئبق | أشكال الزئبق غير العضوية | جميع السبيل الخلقية | الأوعية الدموية ، السبيل الهضمي ، السبيل العصبية المركزية ، الدم | Dimercaprol, Penicillamine |
| الزئبق | عزل الزئبق | استنشاق | الكلى ، الدم | edetate |
| الزئبق | أشكال غير عضوية | استنشاق | CNS ، التنفسي | Dimercaprol |
| الزئبق | أشكال غير عضوية | السبيل الهضمي | الزئبق ، الرصاص ، الدم | Dimercaprol, Penicillamine |
| الحديد | ذرات الحديد | السبيل الهضمي | الجهاز العصبية المركزية | edetate |
| الحديد | مستقلات الحديد | السبيل الهضمي | الجهاز العصبية المركزية ، السبيل الهضمي ، الدم | Deferoxamine |

في جميع حالات الاستسمام ، يصفى إبعاد الشخص عن مصدر الاستسمام الخطوة الأولى .

2. **السمية:** يسبب الـ dimercaprol نسبة حدوث عالية للتأثيرات غير المرغوبة، وبما ذلك تاجم حلاوية الغالبية بالدمس ودخوله الثابت إلى الخلايا، تشمل سميتها ارتفاع ضغط شرياني عابر، تسرع قلبي، صداع، غثيان، إقياء، وتشوش حسي وحسي (خاصة عند الأطفال)، قد يسبب ألم وورم دموي مكان الحقن، يترافق استعماله المزمن مع نقص صفائح وإزدياد زمن البروثرومين.
- B. **Succimer:** هو 2، 3 دايبركاتيوتوسكسنيك أسيد؛ DMSA وهو منحل بالماء شائي التسنن من مجموعة dimercaprol ذو جاهزية حيوية فعوية.
 1. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ Succimer من طريق الفم لمعالجة الانسمام بالرصاص عند الأطفال والبالغين وهو ذو فعالية تماثل EDTA بإيقامه للتركيز الدموي للرصاص، إن الـ Succimer فعال في الانسمام بالزنك والنيق والترياق، إذا أعطي خلال وضع ساعات من التعرض.
 2. **السمية:** يبدو أن الـ Succimer أقل سمية من dimercaprol ولكنه قد يسبب اضطراب هضمي وتأثيرات عصبية مركزية وإندفاع جلدي وارتفاع الأنزيمات الكبدية.
- C. **Penicillamine:** هو مشتق من البنسلين، وهو خالب ثنائي التسنن يشكل رابطتين مع شاردة المعدن.
 1. **الاستعمال السريري:** يشمل الاستعمال الرئيسة للهنسيلايين معالجة التسمم بالثحاس وداء ويلسون، ويستعمل أحياناً كمعالجة مشاركة في حال التسمم بالذهب، الزئبق والرصاص وفي التهاب المفاصل الروماتوي، وهو عامل منحل بالماء جيد الامتصاص في الأنبوب الهضمي ويطرح دون تبدل.
 2. **السمية:** تكثر التأثيرات غير المرغوبة شائعة وقد تكون شديدة، وتشمل سمية كلوية مع بيلة بروتينية، نقص الكريات الدم الشاملة، سوء الوظيفة المناعية بما في ذلك الثقبه الحمامية وقشر الدم الانحلالي.
- D. **Edetate (EDTA):** هو خالب ضعيف التسنن لتعديد من الهوابط ثنائية التكافؤ (بما فيها الكالسيوم).
 1. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ EDTA بشكل رئيس الانسمام بالرصاص، وكونه مركب شديد التقطية فهو يعطى حقناً خلالياً ولا يدخل إلى الخلايا، وللوقاية من هبوط سكر الدم الخطر فإن EDTA يعطى على شكل ملح كلسيوم ثنائي الصوديوم.
 2. **السمية:** تعتبر السمية الكلوية من أهم التأثيرات غير المرغوبة، وتشمل التضرر الأنبوبي البولي، يمكن إقصاء ذلك بالإمهاء الكافية وتحديد مدة المعالجة لخمسة أيام أو أقل، قد تحدث الجرعات العالية تبدلات في تخليط القلب الكيرياتي.
- E. **Deferoxamine:**
 1. **الاستعمال السريري:** يستعمل الـ deferoxamine حقناً خلالياً لمعالجة الانسمام بالحديد.
 2. **السمية:** تفاعلات جلدية (ازرقاق، احمرار، حكة)، يحدث الاستعمال المزمن انسمام عصبي (مثل تكس شبيكية)، نمو وطئية، الكبد والكلى، واعتلال تخفري شديد، قد يسبب اعتلال الوريدي السريع تحرو ليهيتامين وسمدة هبوط ضغط.

الانسمام بالمعادن الثقيلة

- A. **الرصاص:** لا يمتلك الرصاص تأثير مفيد في جسم الإنسان وقد يؤدي التسبب المولدة للدم، الكبد، الجهاز العصبي، الكلتيين، السبيل الهضمي والتناسلي (الجدول 58-2)، يمثل الرصاص خطورة بيئية رئيسة حيث يتواجد في الهواء والماء في العالم.
 1. **الانسمام الحاد بالرصاص:** إن الانسمام الحاد بالرصاص غير العضوي لم يعد شائعاً في الـ USA ولكن قد يحدث خلال التعرض الصناعي (عادة من خلال استنشاق الغبار) وعند الأطفال الذي يتناولون كميات كبيرة من الشيبس Chips أو Flakes من المسطوح المغطاة بالدهان الحار على الرصاص. العلامات الشائعة لهذه المتلازمة مضمض عطشي حاد، تبدلات عصبية مركزية، عند الأطفال فإن التبدلات العصبية قد أخذت شكل اعتلال دماغي حاد، نمية الوفيات عالية باعتلال دماغي بالرصاص، وتعتبر المعالجة الخاطئة المباشرة إلزامية.
 2. **الانسمام المزمن بالرصاص:** الانسمام المزمن بالرصاص غير العضوي (plumbism) هو أكثر شيوعاً من الانسمام الحاد، تشمل العلامات اعتلال أعصاب محيطي (هبوط المعصم مظهر مزيل) قه، فقر دم، وجقان.

أقصى وزن، وأعراض ضعيفة، تشمل المعالجة الانتقائية عن طريق الستيروئيد، والعلاجية الخالية، عادةً بإعطاء *edaravone* (حالات الشديدة)، و *dimercaprol* أو البنسيلامين، يظلان التسمم الزئبق بالزئبق شديد الأخطار. يتأخر علاج، عيوب وتفتقر في الأدلة، التسمم، وتأثير التطور. يستعمل عموماً *succimer* أو *succinyl* عند مثل هؤلاء الأطفال. عند المعدل، التلعثم عن طريق الستيروئيد، تشير المعالجة الخالية القوية معضد التلعثم، حيث أثبتت التقارير أن استئصال التلعثم عن طريق الستيروئيد، على العكس من ذلك، يقلل الحمية الكليوية، تشير معضلة التلعثم عن طريق الستيروئيد، على العكس من ذلك، يقلل الحمية الكليوية.

3. الانضمام بالوصف من العضوية: ينجح الانضمام بالوصف من العضوي من اشتراك الرصاص أو القرائن الرصاص التي يضاف عادة للوثوق ايسنغ الاحتراق الكامل (لم يعد يستعمل في الـ USA)، بعض هذا الشكل من الرصاص بشكل ثابت من الجلب، أو يبين. تحدث العلاقات الرئيسية للانضمام هي الجملة الصلبة المركزية وربما تشمل الاتصالات ويصادف، أو الأثرية واختلافات وميات. تتألف العالجة من إلى التلات والسبعة على الاختلاف.

الزواج: يستعمل هذا العنصر بشكل واسع في العمليات الصناعية ويتكرر خلال احتراق الفحم ويؤثر البيئة على الرغم من أنه يتواجد على شكل ثلاثي وخماسي التكاثر في الحمية تبعاً بشكل كلي من الشكل الثلاثي.

الأنسجم العاد الترتيبي: ينجم الأنسجم الحاد حدوث عدم راحة هضمية، إنباء، براز ماء الرز، آنية الأوعية الشعرية ونخفاف وصدمة، تعرق، وراحة تشبه الماء جد تكثف في التفتس والبراز. تتألف المعالجة من مثلاً راحة باعاضة الماء والشارد ومعالجة خالية باز dimercaprol.

2. **الانقسام المزمن بالوراثية:** يتظاهر بتبدلات جينية، تساقط أوعية، تثبيط نقي عظام، وفقر الدم، واضطراب عضلية وقلبية مزمن، تعبير المعالجة بال dimeroprot ذات فائدة، والذينج معروف كمادة مسببة طفلة.

3. غاز الزرنيخ (AsH_3): يتشكل خلال عملية تقسية بعض المعادن ويستعمل، أحياناً، كعامل وسيطي في الصناعة، ويعتبر ذو خطورة مشددة، بسبب الزرنيخ شكل وحيد من السمية يتميز بالتحلل التدريجي شديد جداً. تصنفات مفصلة لأهمية عن تحديد الكودات الجاهزة وقد بسبب قصور كافي، للعلاج الداعم.

الزئبق: إن المصدر الرئيس لخطر التسمم بالزئبق غير العضوية هو من خلال استعمال المواد العضوية المخبرية وفي صناعة المواد الحافظة الخشبية ومبيدات الحشرات والبطاريات: يستعمل مركبات الزئبق العضوية كتعلية للحمود وقاتلات الفئوس.

1. الانسداد الحاد بالانفيق: يحدث عادة نتيجة استنشاق الرقيق غير العضوية، بسبب ألم صدري قصير، تقشع، شخير وإفراز، آنية كلوية والشباب ممتدة وممتدة وأذية تصببية مركبية، المعالجة الخالبة بالـ dimercaprol. محاولة استئصال كلو الرقيق الحاد بسبب الشباب ممتدة وممتدة نادر، معقد الحساسية شعبة أصعب كلوي.

2. **الانقسام الزائغ بالزئبق:** قد يحدث بالزئبق العضوي، أو غير العضوي، أن التسمم بالزئبق يغير العضوي المزمن يمثل عادة أعراضاً منتشرة من الاضطرابات الشوكية، السمية العصبية والعضوية وتبدلات سلوكية. عندما استعمل الزئبق في صناعة الفخيات فقد كانت اختلالات "أريثميا" (arhythmia) شائعة كذلك مما أعطى تسمية epithel أي جدران كصانتي التقيحات، وتولج الانقسام الزائغ الزئبق نحو العضوية (dimercoar, Penicillamine).

والإنسان بالذئب، الضمير، لقد تمزج الإنسان بالذئب، القصدي وبثانية من خلال علاقته مع أصنامها
وبالبيئة عصبية ونفسية في ثرية يابانية تدعى Nishino، لقد وجد أن عدد الجائحة كانت نتيجة تناول
السلم الحامي على كمية كبيرة من طيل الزئبق، الذي ينتج من شل الحزام الموجد في مياه البحر
الحاوي على الزئبق الناجم عن رمي نفايات صناعية في آبار الكوب من صناعات أنابيب البلاستيك.
حاصلات من الجائحة حدثت نتيجة استهلاك الحبوب المعالجة من نبات الزئبق، الضمير في القاتل للظهور، تمت
إعادة له معالجة هذه المشكلات، لكن القاتل ضمير، الخميني،

التحديده. يحدث الانسجام الحاد الجديد ويشكل شقين: الأول: عدم الانفعال العصبي نتيجة تناول أقراص تناول أقراص سننات الحويضيه، تشمل الأعراض التي يلاحظها المريض بالحدوث: زيادة إفرازات غشائية، مغاس وألوان زاهية، قد يتبع ذلك عوارض تشبه: حمى، غثاس، والتهاب، في، بياض، وخلاجات وميات. Deferoxamine هو الدواء المختار في هذه الحالة، وقد يؤدي التناول المزمن المسرعة للحديد إلى: حمى، غثاس، والتهاب، في، بياض، وخلاجات وميات.

مهارة حفظية: عوز الحديد

(انظر الفصل 33)

الحديد هو عنصر معدني ضروري للهييم، الجزء المسؤول عن نقل الأكسجين في الدم.

1. كيف يتم تنظيم مستويات الحديد في الجسم.

2. كيف يتم تشخيص عوز الحديد ومعالجته.

جواب المهارة الحفظية يظهر في آخر هذا الفصل.

الأسئلة

التوجيهات:

كلّ من العبارات التالية المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مميزات للعبارة، اختر واحد فقط من الإجابات أو المميزات بحيث يكون الأفضل في كل حالة.

العبارة 1-2: أحضر طفل صغير للمشفى، قسم الإسعاف يعاني من اضطراب هضمي شديد وآلم مفاصبي بطني.

1. التشخيص التفريقي سوف لن تشمل:

(A) الانسداد الحاد بالرمصاص غير العضوي

(B) التهاب زائدة

(C) التعرض لغاز الزرنيخ

(D) التهاب البنكرياس

(E) قرحة هضمية

2. إذا كان هذا المريض مصاب بالانسداد حاد بالرمصاص ولديه أعراض وعلامات اعتلال دماغي، يجب البدء

بالمعالجة مباشرة بالـ:

Acetylcysteine (A)

Desferoxamine (B)

EDTA (C)

Penicillamine (D)

Succimer (E)

3. امرأة شابة مستخدمة كفيّة مخبرية سنية، تشكو من التهاب ملتحمة وتخريش جلدي وتساقط أشعار.

بالفحص كان لديها انتفاخ بالحاجز الأنفي وشيأت الحليب والورد. هذه الأعراض والعلامات غالباً ما تكون

نتيجة من:

(A) تسمم حاد بالزرنيخ

(B) انسداد مزمن بالزرنيخ غير العضوي

(C) انسداد مزمن بالزرنيخ

(D) الاستعمال المفرط لأقراص الحديد

(E) الانسداد بالرمصاص.

4. يشكو مريض من صداع، تعب ونقص شهية وأصمك، مع ضعف قليل في العضلات العاطفة في الطرفين

العلويين. ثم الحصول على البيانات التالية:

| الاختبار | النتائج عند المريض | القيم الطبيعية |
|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| الهيموغلوبين | < 13 g/dl | > 14 g/dl |
| كوبروبوبرفيرين البول | < 80 مك/100 ملغ كرياتين | > 15 مك/100 ملغ مسن |
| أمينولوفليك أميد البول | < 2 ملغ/100 ملغ كرياتين | > 0.5 ملغ/100 ملغ كرياتين |

إن التشخيص الأكثر شوباً عند هذا المريض هو معاناته من الانسداد المزمن الزرنيخ من:

(A) الزرنيخ

(B) هكسام Hexane

(C) الرصاص غير العضوي

(D) الحديد

(E) كلور الزرنيخ

5. في معالجة الانسداد الحاد بالزرنيخ غير العضوي، فالدواء الأكثر احتمالاً أن يستعمل هو:

- (A) Deferoxamine
(B) Dimercaprol
(C) EDTA
(D) Penicillamine
(E) Succimer

6. كقاعدة عامة، الخالبات المستعملة في التسبم بالرمصاص إذا استُخدمت خلال 48 ساعة من تناوله تكون أكثر فعالية مما لو استُخدمت بعد تناول الرصاص بـ 48 يوماً وذلك لنفس الكمية من الرصاص. السبب الرئيس لذلك هو

- (A) يطرح 90٪ من الرصاص في البول
(B) نصف عمر الرصاص في الدم والأنسجة الرخوة هو فقط 24 يوماً
(C) بعد تناول الرصاص بـ 48 يوماً، تكون غالبية الرصاص المتممة في الملائد العظمي
(D) فقط 5٪ من الرصاص الممتص يبقى في الجسم
(E) ارتباط الرصاص مع الكريات الحمراء يعتمد على الزمن

7. رجل عمره 24 عاماً يعمل مستخدماً في قسم التجهيزات لشركة صناعات نواقل كهربائية، اشتكى بعد تعرضه لحادث من النشيان والإقياء صداع، هبوط ضغط شرياني وارتعاش. أظهرت التحاليل المخبرية بيلة هيموغلوبين بمستوى الهيموغلوبين البلاسمي الحر أكثر من 1.4 غ/دل، من المحتمل أن هذا الشاب قد تعرض لـ:

- (A) الزرنيخ
(B) الزرنيخ غير العضوي
(C) بخار الزئبق
(D) ميتل الزئبق
(E) تترا اتيل الرصاص

8. طفل عمره سنتان أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد ساعة من تناوله أقراص دوائية تناولها من زجاجة موجودة فوق البراد. تشمل أعراضه وجود اضطراب هضمي، إقياء (مع إقياء مدمن) وآلم شرسوفي. حمض استقلابي وازدياد الكريات البيض. من المحتمل أن هذا المريض قد تناول أقراصاً حاوية على:

- (A) Acetaminophen
(B) Aspirin
(C) Diphenhydramine
(D) Iron
(E) Vitamin C

توجيهات: تألف الأسئلة المتصلة في هذا القسم من قائمة من الخبرات المرفقة متبعة بعبارة مرفقة، اختر لكل عبارة مرفقة واحد من الخيارات ذات الأحرف حيث تكون أقرب ما تكون لها. يمكن استعمال كل خيار مرة، أكثر من مرة أو لا يستعمل مطلقاً.

- (A) الزرنيخ (B) ديفيروكزامين
(C) ديميركاپرول (D) Edetate الكالسيوم ثنائية الصوديوم
(E) الزئبق غير العضوي (F) الحديد
(G) ميتل الزئبق (H) بخار الزئبق
(I) البنسيلامين (J) Succimer
(K) تترا اتيل الرصاص (L) الزرنيخ ثلاثي الكافئ

9. التهاب اللثة، حؤول لثوي وليونة أسنان هي من الأعراض الشائعة للمرض المزمن لهذا العامل.
10. قد ينتج هذا المركب في مياه البحر بتأثير الجراثيم والمطعالب، ويركب كيميائياً للاستعمال التجاري كقاتل للفطريات.
11. لقد أثبت أن هذا العامل يسبب الذأب وفقر دم انحلائي.
12. قد تسبب الجرعات العالية من هذا العامل تحرر الهيميتامين وتوسع وعائي شديد.

الإجابة:

7. قد يكون تشخيص الانسمام الحاد بالرصاص صعباً، حيث أن الأعراض تشابه مع عدد من الاضطرابات السبيل الهضمي مثل التهاب الزائدة الحاد. عند الأطفال الذين تناولوا حديثاً مواد حاوية على الرصاص قد يشاهد

- كثافات شائعة على صورة البطن البسيطة. التعرض للزئبق كغاز صناعي غير محتمل عند الأطفال الصغار، وأعراضه تشمل انحلال دم حاد. (C) الجواب.
2. إن انحلال الدماغ نتيجة للانسمام الشديد بالزرصاص هو حالة طبية إسعافية، من الأدوية المدوية، فإن إعطاء EDTA الوريدي هو العامل الخالب الأكثر فعالية. قد يستعمل أيضاً Dimercaprol (غير مدون) حقناً خلائياً. يستعمل الـ Succimer عند الأطفال من طريق الفم في حال التسمم الخفيف والمعتدل بالزرصاص وقد يبدأ به بعد 4-5 أيام من إعطاء الـ EDTA أو dimercaprol في التسمم الشديد. (C) الجواب.
3. بشرة الحليب والأظفار، الناجمة عن التوسع الوعائي وفقر الدم، هي أحد خصائص الانسمام بالزئبق المزمن غير العضوي، بينما المرضى المصابين بالتسمم بالزرصاص غالباً لديهم جلد شاحب رمادي، تشمل العلامات والأعراض اضطرابات هضمية، فرط تصبغ وخفوط بيضاء على الأظفار نحن نأمل بأن لا تختلط في تشخيصها. (B) الجواب.
4. من العوامل المدوية، الرصاص هو الأكثر احتمالاً أن يسبب نقص في التركيب الحيوي للهيم. التعرض إلى الزئبق غير العضوي قد يسبب أيضاً فقر دم. التراكيز البولية للرصاص قبل وبعد المعالجة بالـ EDTA قد تثبت التشخيص. (C) الجواب.
5. المعالجة المفضلة في التسمم الحاد بالزئبق هو الحقن العضلي للـ dimercaprol. إن الـ succimer أقل سمية من الـ dimercaprol، ولكنه متوفر فقط كمستحضر فموي وامتصاصه قد يضعف نتيجة التهاب المعدة والأمعاء الشديد الذي يحدث التسمم الحاد بالزئبق. (B) الجواب.
6. اعتماداً على عمر المريض، 15-40% من الرصاص غير العضوي الممتص من المسيل الهضمي يمتص به في الجسم، والباقي يطرح غالباً عن طريق البول. وإن 90% من الجزء المحتفظ به في الجسم يتواجد في الهيكل العظمي. خلال شهرين، فإن مقدار عام من الرصاص الموجود في الجسم يتواجد في اللابز العظمي. تكون العوامل الخالبة أقل قدرة على «إخراج العظام» مقارنة ببقية الأنسجة الدوائية. بذلك تكون أقل فعالية؛ لذا لم تعلق مبكراً في حال التعرض للرصاص. (C) الجواب.
7. لا يمكن وضع التشخيص بالانسمام بالزئبق من خلال الأعراض والعلامات فقط، ولكن الدليل على الانسمام يمكن أن يعرف من خلال معرفة همة المريض، تقترح التقارير المخبرية وجود انحلال دموي، يرتبط الزئبق مع الهيموغلوبين ويزيد مستويات الفلوتاتيون، مسبباً هشاشة في الأغشية نجم عن ذلك انحلال دموي. (A) الجواب.
8. يؤكد هذا السؤال على أن تناول أقراص الحديد تعتبر سبب الشائع للانسمام العارض عند الأطفال اليافعين. إن الأعراض والعلامات الموصوفة عادة تحدث خلال الساعات الستة الأولى بعد تناول الدواء. عند طفل وزنه 22 باونداً، تناول 600 ملغ قد تكون حالة سمية مميتة. (D) الجواب.
9. إن الشكايات القموية والمعدة المعوية هي الشائعة في الانسمام المزمن بالزئبق، ووجع الأصابع والذراعين غالباً موجود. (E) الجواب.
10. لا يزال يستعمل ميتل الزئبق كمبيد فطري لنمو العفن في بذور الحبوب. (G) الجواب.
11. تحدث أمراض المناعة الذاتية خلال معالجة داء ويلسون بالتثبيات. (I) الجواب.
12. قد يسبب الـ Deferoxamine صدمة إذا أعطى سريعاً وريدياً سريعاً. (B) الجواب.

جواب مهارة حقلية: عوز الحديد

(انظر الفصل 33)

1. يحدث تنظيم حديد الجسم من خلال تعديل امتصاصه الهضمي، تمتص الشوارد الثابتة للحديد (حديدي) وتتأكسد ضمن الخلايا المخاطية إلى شكل الحديد. يمكن أن تخزن شاردة الحديد في الخلايا المخاطية مرتبطاً مع الفيريتين أو أنه يتوزع في أنحاء الجسم مرتبطاً مع الترانسفيرين. يتواجد غالبية الحديد في الجسم من الهيموغلوبين. كميات قليلة من الحديد تخرج في العرق والجلد والتقيص والخلايا المخاطية.
2. يمكن أن يشخص عوز الحديد من خلال التبدلات التي تحدث على الكرية الحمراء وتشمل صغر حجم الكرية ونقص محتواه من الهيموغلوبين ومن قياس مضاد الحديد. في الحصى والنقي العظمي. يحتاج فقر الدم بعوز الحديد بإعطاء مستحضرات الحديد القموية وفي الحالات الشديدة يستعمل دكستران الحديد حقناً خلائياً.

الأهداف

أن تكون قادراً على:

- خطوات تدبير المريض المتسمم والتي تشمل المعالجة الإسعافية للمريض المصاب بالسميات.
- المتلازمات السمية الشائعة المترافقة مع المجموعات الدوائية الرئيسية والعوامل التي غالباً ما تسبب التسمم.
- طرق تحديد المركبات السمية بما فيها الأعراض الفيزيائية والطرق المخبرية.
- الطرق المتوفرة لإزالة السمية عند المريض المتسمم وتسريع إخراج المركبات السامة.
- الترياقات النوعية المتوفرة لتدبير التسمم.

المفاهيم

تشمل المواد السامة الأدوية التي تستعمل عادة لأغراض علاجية بالإضافة للمواد الكيميائية الزراعية والصناعية التي ليس لها تطبيق سريري. إن غالبية المواد الكيميائية قادرة على إحداث التسمم إذا أعطيت بجرعات زائدة بما في ذلك الأدوية العلاجية. إن الاختلاف ما بين التأثير العلاجي والسمي له علاقة بالجرعة. لقد تم مناقشة العديد من التأثيرات السمية للمواد الدوائية في الفصول السابقة. إن المتلازمات السمية الشائعة التي تحدث بالمجموعات الدوائية الرئيسية ملخصة أدناه. هناك مواد كيميائية أخرى مسؤولة عن التسمم متواجدة في البيئة: المضخبات، المسحبات، المبيدات الحشرية، المادّن الثقيلة، إساءة استعمال الدواء. يراجع هذا القسم المبادئ الأساسية لتدبير المريض المصاب بالتسمم.

الحركات السمية والتأثيرات الديناميكية السمية وسبب الموت

A. الحرائك السمية *Toxicokinetics*، يستخدم هذا المصطلح ليدل على المصير الحيوي للمسموم في الجسم مثلاً: حرائك السموم الفارماكودينمائية. إن معرفة الامتصاص، التوزع، والإخراج، تعتبر الإجراءات التنقيص المتبعة لإزالة السموم من الجلد أو السبيل الهضمي. فمثلاً، الأدوية ذات حجم التوزع الكبير مثل مضادات الكآبة ومضادات الملاريا لا تستجيب لإجراءات التحاليل حتى تزال من الجسم. الأدوية ذات حجم التوزع الضئيل، والتي تشمل الليثيوم والفينيتوين والساليكيسيلات يمكن إزالتها بشكل ثابت بالتحاليل وإجراءات الإدرار البولي. في بعض الحالات من الممكن تسريع الإخراج البولي للحموض الضعيفة بقلونة البول وللأسيد الضعيفة بتحميض البول. قد يختلف إخراج الدواء عندما يكون بترافيق سمية مقارنة مع معاً هو عليه عندما يكون عواكيز علاجية، مثال ذلك: فرط جرعة الفينيتوين أو الساليكيسيلات قد تزداد فيها قدرة الكبد على الاستقلاب الدوائي وسوف يتبدل الإخراج من النمط الأول (نصف عمر ثابت) إلى النمط صفر (نصف عمر متبدل).

B. التأثيرات الديناميكية السمية *Toxicodynamics*، يستخدم هذا المصطلح ليدل على التأثيرات المؤدية للمسموم مثلاً التأثيرات الفارمادينمائية. يمكن أن يفيد معرفة التأثيرات الديناميكية السمية في تشخيص وتدبير التسمم. مثلاً: إن ارتفاع الضغط الشرياني وتسرع القلب يشاهدان بشكل نمونجي في فرط جرعة الأمفيتامين والكوكايين والأدوية المضادة للموسكارين. بينما يحدث خمول الضغط الشرياني وبعده القلب بفرط جرعة حاصرات أوعية التآلميوم، والمثومات المركبة، إن مستويات الضغط وتنفس وتسرع القلب بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الفينوتيازين وأنيوفيلين. وغالباً ما ينجم فرط الحرارة عن فرط جرعة الأدوية ذات التأثيرات المضادة للموسكارين، الساليسيلات أو مقلدات الهي. مبرط الحرارة أكثر احتمالاً أن يحدث بالجرعات السمية للإيثانول ومبيطات الجملة العصبية المركزية الأخرى. يشير ازدياد نطع القلب غالباً ناتج

عن فرط جرعة أول أكسيد الكربون، السالميلات وأدوية أخرى تسبب حماض استقلابي أو اختناق خلوي، من المحتمل أن تؤثر الأدوية المفرطة الجرعة التي تثبط القلب على وظائف جميع الأجهزة العضوية التي تعتمد بشكل كبير على الصبيب الدموي، والتي تشمل الدماغ، الكبد والكلى. لاحظ ذلك بأن عود الضغط الشرياني بعد فترة من هبوط الضغط قد يزيد من عود توزع السموم.

C. سبب الموت عند المرضى المصابين بالتسمم: إن الأسباب الشائعة للموت من الجرعات المرتفعة من الأدوية في الـ USA تعكس مجموعات الأدوية التي غالباً ما تختار لإسائة استعمالها أو من أجل الانتحار. تسبب السمومات المركبة والمخدرات تثبيط تنفسي، سبات، ارتشاف محتويات المعدة بلبها سوء الوظائف التنفسية. الأدوية مثل الكوكائين، PCP، مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والتوفيليلن تسبب الاختلاجات والتي قد تؤدي للإلحاق وارتشاف محتويات المعدة، ولبها تثبيط تنفسي. تسبب مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والفليكوزيدات القلبية اضطرابات نظم قلبية خطيرة كثيرة التواتر ومميتة. قد يحدث هبوط ضغط شديد بأي من هذه الأدوية. قد تسبب بعض السموم أذية مباشرة للكبد والكلى وتشمل الأسيتامينوفين، السموم الفطرية من نوع *Amanita phalloides* J بعض المواد الانشاقية والمعادن الثقيلة. تم مناقشة المعادن في الفصل 58.

تدبير المريض المصاب بالتسمم:

يتألف تدبير المريض المصاب بالتسمم من المحافظة على الوظائف الحيوية، تحديد المادة السامة، إجراءات إزالة المادة السامة، تعزيز الإخراج. وفي بعض الأحيان استعمال ترياقات نوعية.

A. الوظائف الحيوية: تعتبر المحافظة على الوظائف الحيوية من المظاهر العلاجية الأكثر أهمية حسب نظام ABCDs. إن أكثر وظيفة حيوية تتعرض للخطر أو القصور هي الوظيفة التنفسية. لذلك يجب أولاً التأكد من فتح الطرق التنفسية وحمايتها (يشار إليها بالـ A) وتأمين تهوية كافية (B يدل على التنفس). يجب تقييم الدوران (C) ويضمن عند الحاجة، ويقوم النظم القلبي وفي حال وجود رجفان بطني يجب إصلاحه في الحال. يجب أن يقاس الضغط الشرياني ولكن نادراً ما يحتاج إلى إصلاح مباشر ما عدا في الحالات النزفية الرضية. بسبب خطورة حدوث أذية دماغية ناجمة عن هبوط السكر فإن إعطاء الديكستروز 50٪ وريدياً (D) يجب أن يتم عند المرضى المصابين بالسبات مباشرة بعد سحب الدم للتحقق من انخفاض السكر وقبل الحصول على النتائج المخبرية. بشكل مشابه يجب إعطاء فيتامين للوقاية من متلازمة وريكية عند المرضى المشتبه بهم بالكحولية أو سوء التغذية. عند مرضى الذين لديهم علامات تثبيط تنفسي أو تثبيط عصبي مركزي قد يؤمن الـ naloxone وريدياً لمعاكسة التأثيرات السمية الحتملة بالمستحبات الأفيونية بفرط الجرعة.

B. تحديد المواد السامة: تسبب العديد من المواد السامة متلازمة مميزة من التغيرات السريرية والمخبرية. يلخص الجدول 59-1 المتلازمات السمية التي تحدثها المجموعات الدوائية الرئيسية والتدابير الرئيسية المطلوبة. الجيزات السمية لبعض المواد المنارة مدونة في الجدول 59-2. عندما لا يتم مباشرة فحص وتحديد العامل السمي المسؤول عن حالة التسمم، يجب على الطبيب على يعتمد على وسائل غير مباشرة لتحديد نوع السم والتطور العلاجي. بالإضافة إلى القصة والفحص السريري الفيزيائي، فإن بعض الفحوص المخبرية قد تكون مفيدة. بعض السموم يمكن تحديدها مباشرة في الدم والبول، خاصة عندما تكون هناك معلومات من القصة المرضية تساعد في تضيق البحث. وفي حالة أكثر شوعاً (مرضى مصاب بالصدمة غير قادر على إعطاء القصة المرضية)، اختبارات عامة من أجل إعاضة الشوارد والمكافئات الحلوية في الدم (Osmolargap، anongap) قد تكون مفيدة. قد يمكن تحديد بعض السموم أو ترفيعها بشدة بناءً على الموجودات السامعية أو التخيلية القلبية.

1. Osmolargap. الاختلاف الحلولي بين الحلوية المقاسة (المقاسة بطريقة الـ Freezing point depression) والحلولية المتوقعة

$$\text{Gap} = \text{Osm} - (2 \times [\text{Na}^+]) - (\text{غلوكوز} / \text{مليغ/دل}) - (18 \times [\text{BUN} / \text{مليغ/دل} + 3])$$

هذا الاختلاف عادة يكون صفر. ينتج الاختلاف الهام بالتركيز الحسيلة العالية من المواد السامة ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الإيثانول، ميثانول وإيثيلين غليكول.

جدول 59-1: المتلازمات السمية الناتجة عن المجموعات الموائية الرئيسية.

| المجموعة الدوائية | الاعراض السريرية | التدخلات الرئيسية |
|---|---|---|
| الأدوية المضادة للعضيات لعموم كاربين أثروبين وبعض مضادات الكاوية ومضادات الهيستامين وعشبة Jimsonweed إلغ | هذيان، إملاسات، اختلاجات، سيات، تسرع قلب ارتفاع ضغط شرياني، توسع حدقة، خفوت أصوات الأمعاء | السيطرة على ارتفاع الحرارة، قد يفيد Physostigmine، ولكن ليس من أجل فرط جرعة مضادات الكاوية ثلاثية الحلقة |
| الأدوية للطفلة للكولين Organophosphoric carbamate مثبطات كولين استراز | قلق، إثارة، اختلاجات، سيات، بطء قلب، حدقة دوسية إلماب، تعرق، فرط حركية الأمعاء، تحزمت عضلية ثم شلل | دعم التنفس، المعالجة بالأثروبين وإلغ الاسم Palidoxime، إزالة السم |
| الأهونيوات (المورفين، ميتادون إلغ) | نعاس، تركين، سيات، بطء قلب، هبوط ضغط، فرط تهوية حدقة دوسية، جلد بارد، نقص أصوات الأمعاء، رخاوة عضلية | تأمين طريق هوائي ودعم التنفس إعطاء naloxone عند الحاجة |
| المناسبيات | تخليط، نعاس، سيات، اختلاجات، فرط تهوية، فرط حرارة تجفاف، نقص بوتاسيوم، اختلاف شاردى، حمض استقلابي | تصحيح الأحماض والسوائل والشوارد، إدراج قلوبى أو تحال دموى يساعد على الإطراء |
| المومات، المركبة (الهيباريتورات، البثروبيازينيات، إيثانول) | عدم تثبيط بطنى، ثم فيما بعد نعاس، حث، سيات، وأرأة شائعة نقص القوة العضلية، هبوط الحرارة، حدقة متغيرة، هبوط ضغط ونقص أصوات الأمعاء فى الجرعات المفرطة بشدة | تأمين طريق هوائي ودعم تنفس، تقادى فرط تخميل السوائل استعمال ال Filamazenil فى حال فرط جرعة البثروبيازينات |
| التهوات (الأمفيتامين، الكوكايين، فينيسكلين) | إثارة وهياج، قلق، اختلاجات، ارتفاع ضغط شرياني، تسرع قلب اضطراب نظم قلب، توسع حدقة وأرأة عمودية، وأقية ال PCP، جلد دافئ وتعرق، فرط حرارة، إزدباد القوة العضلية وربما رخاوة عضلية | السيطرة على الاختلاجات وارتفاع الضغط الدموى وفرط الحرارة |
| مضادات الكاوية ثلاثية الحلقة | تأثيرات مضادة للعضيات (انظر أعلاه)، سيات واختلاجات السيطرة على الاختلاجات، تصحيح الأحماض والسمية، القلبية، وسمية قلبية (تساؤل QRS، ضغط الدم، هبوط ضغط دموى) | بالتهوية والبيكربونات، السيطرة على فرط الحرارة |

2. Anion gap: هو الاختلاف بين مجموع الشاردين موجبين أساسيين، صوديوم وبوتاسيوم، ومجموع شاردين سلبيين أساسيين، الكلور والبيكربونات:

$$(\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) - (\text{K}^+ + \text{Na}^+) = \text{Gap}$$

- هذا الاختلاف يبدل عادة 12-16 مئذ/ل. قد تزداد بشكل عام فى الحماض الكيتوتى السركى، قصور الكلية، الأدوية المحرصة على الحمض الاستقلابى، من الأدوية التي تسبب حمض استقلابى الإيثانول، إيثيلين غليكول، إيزونيايد، الميتاثلون، الفينيلين، سالياسيلات، فيراباميل، trans/cypromine.
3. بوتاسيوم المنص: تعتمد الوظيفة العضلية القلبية بشكل كبير على مستوى بوتاسيوم المنص. تشمل الأدوية التي تسبب فرط بوتاسيوم الدم: حاصرات بيتا الأدرنرجية، الديجيتال (الجرعات الانتعارية)، الفلوريد، والثييوم. وتشمل الأدوية التي تتراق مع نقص البوتاسيوم: الباريوم، مقلدات بيتا الأدرنرجية، وأمثيل الكزانثين وغالبية المدرات والتوربين.

- C. إزالة التسسم (التلوث): تتألف من نزع أو إزالة السم غير المتص من جسم المريض. فى حال تناول المويصل لسموم غير مسججة، يلجأ إلى تعرض الإقياء بإعطاء شراب غرق الذهب إذا كان المريض واعياً. (خلاصة سائل غرق الذهب يجب أن لا يستعمل كونه يتخوي على مكورات سامية للقلب). المويصل غير الواعي، فإن تحريض الإقياء قد يؤدي استنشاق رئوي فيجب تقادى ذلك، فصيل المعدة باستعمال أنبوب كبير قد يستعمل لإزالة الأدوية غير المسججة من المعدة لدى المريض المسموم مع المحافظة على الطريق الهوائي باستعمال أنبوب رغامي. المسحجات (Cemotics) (الحموض والأسس القوية) قد تسبب آذية مريئية شديدة من خلال

جغول 59-2، المظاهر السمية لبعض الأدوية.

| المظهر السمي | العامل |
|---|---|
| حمى، غثيان، إقياء، برقان متأخر، قصور كبدى وكلى | Acetaminophen |
| مضاد التجمد (إيثان غليكول) | مضاد التجمد |
| مضاد كولي، بلورات في البول، اختلاف شاردى وحولى، بدء تهيج عصبى مركزي، فحص الرؤيا طبيعي | |
| عسرة بلع، عسرة كلام، استرخاء، وشلل العضلات العينية، وهن ضعف عضلى، فترة الحضانة 12-36 ساعة | Bonolisin |
| سبات، حمض استقلابي، اعتلال شبكية نرسي | أول أكسيد الكربون |
| الحمى لوزية مرة لاذعة، اختلاجات، شذوذ في تخطيط القلب الكهربائي | السيانيد |
| رائحة مميزة، سعال، أورشاحات رئوية | الفئزين |
| إسهال مدعى، سبات، مادة قليلة على الأشعة (تشاهد على الصورة الشعاعية)، ارتفاع الكريات البيض، فرط سكر الدم | العديد |
| آلم يطني، ارتفاع ضغط شرياني، اختلاجات، ضعف عضلي، طعم معدنى، حمى، اعتلال دماغي، اعتلال عصبى حركى متأخر، تبدلات في وظيفة الكلوية والتناسلية | الروصاص |
| إهلاسات، توسع حدة، ارتفاع ضغط شرياني | LSD |
| قصور كلية حاد، رجفان، إغاب، التهاب لثة، التهاب كولون، تهيج (نوب بكاء، سلوك تهيجي) متلازمة نفروزي | الزئبق |
| إقياء وغثيان شديد بعد 8 ساعات من تناولها، قصور كبدى وكلى متأخر | الفطور (توع Amanita phalloides) |
| حرق في البلعوم الفمى، صداع، إقياء، تليف رئوي متأخر وموت | الباركوت Paracetamol |
| سبات والعين مفتوحة، ورارة عمودية وأفقية، شذوذ سمعى حاد | الفينسكلين (PCP) |
| إهلاسات، توسع حدة، اختلاجات (تحتوي هذه النباتات على قلويدات شبيهة بالأتروپين) | النباتات عاتلة البيلادونا (Jimson weed) |
| انسمام بالديجيتال | الدلى والقمية الأرجوانية (Oleander nifoglove) |
| اضطراب هضمى متأخر، اختلاجات، فقر دم انحلاي، موت | بازلاء سبعة |

تحريض الإقياء ويجب تعديدها (وليس تعديلها) في المعدة، الفحم الفعال activated charcoal يعطى عن طريق الفم أو بواسطة أنبوب معدني وقد يكون شديد الفعالية في امتصاص أي بقايا دوائية، يمكن إزالة العديد من السموم باستعمال الفحم الفعال مثل الانسمام بالأميترتالين، الباربيتورات، الكاربامازيبين، الفلوكوزيدات الديجيتالية، فينسيكلدين، بروبيوكسي فين، تيوفيلين، مضادات الكابة ثلاثية الحلقة وحمض الفالبروات، في حال التفرص الموصفي (المبيدات الحشرية، والمنقيات) يجب إزالة الملابس وغسل الجلد لإزالة أي مادة كيميائية متبقية. يجب على الطاقم الطبي أن يكون حذراً بأن لا يبلع نفسه خلال هذه الإجراءات.

D. تعزيز الإطراح: يمكن تعزيز الإطراح لمعدن من السموم والتي تشمل تغير pH البول لتسريع إطراح الحموض أو الأسس الضعيفة. مثال ذلك، يعتبر الإدرار القلوي فعال في الانسمام الناتج عن الفلوريد، الإيزونيايد، الفلوروكيتولونات، الفنتوياريتال، والسالييلات. قد يفيد تخميص البول في الانسمام الناتج عن الأسس الضعيفة والتي تشمل الأمفيتامينات، النيكوتين والفينسيكلدين، ولكن يجب تفادي التخميص في حال قصور الكلية والرخاوة العضلية، يميز التحال الدموي وتصفية الدم بالامتصاص بتحريه على أعمدة الفحم الفعال خارج الجسم (Hemoperfusion) إطراح العديد من المركبات السامة مثل الأستيميتوفين، إيثيلين غليكول، الفورم ألدهيد، النيتروج الميثانول، بروكائن أميد، الكينيدين، سالييلات، والتيوفيلين. قد تنقص المئينات مثل السوريتول 70% من الامتصاص وتسرع من إطراح السموم عن السبيل الهضمي.

E. الترياقات: تتوفر ترياقات نوعية لبعض أنواع من السموم (الجدول 59-3). يجب الأخذ بالاعتبار بأن مدة تأثير غالبية الترياقات أقصر من المادة السامة لذلك قد يحتاج أن يعطى الترياق بشكل متكرر. لقد تم مناقشة استعمال المواد الخالبة للتسمم بالمعادن في الفصل 58.

المبارات 1-2: تناول مريض جرعة مفرطة من الأسبرين سببت له حماض استقلابي. تراكيز الشوارد المسجلة لديه: Na^+ 147 مئ/ل. K^+ 100 مئ/ل. HCO_3^- 15 مئ/لتر.

1. الاختلاف الشاردي عند هذا المريض

- (A) لا يمكن حسابه من البيانات المعطاة
- (B) لم يتبدل عن الطبيعي
- (C) ازداد فوق الطبيعي
- (D) تناقص عن الطبيعي
- (E) عكوس

2. أي من العوامل التالية يمكن أن تزيد من الاختلاف الشاردي؟

- (A) محلول مضاد للتجمد
- (B) أقراص الحديد
- (C) Phenelzine
- (D) Verapamil
- (E) جميع ما ذكر

3. أي من الأدوية التالية أو السموم أقل احتمالاً أن تسبب ازدياد حرارة الجسم بفرد جرعتها؟

- (A) Amphetamine
- (B) Aspirin
- (C) Heroin
- (D) Jimsonweed
- (E) Phencyclidine

4. أحضر مريض إلى غرفة الإسعاف يعاني من غثيان، إقياء، ألم بطني، لديه ضعف عضلي متطور من الرأس والعنق نحو الأسفل، المريض لديه صعوبة في الكلام وارتخاء وشلل العضلات العينية. المسبب الشائع لهذه الأعراض هو:

- (A) تناول Paraquat بشكل عارض
- (B) جرعة مفرطة من الفينوباربيتال
- (C) ازدياد استهلاك الإيثانول
- (D) تسمم طلعامي
- (E) الانسمام بملحبيات الفوسفور العضوية

5. أي من التالي أقل احتمالاً أن يسبب اختلاف شاردي عند يؤخذ كجرعة مفرطة؟

- (A) Digoxin
- (B) Ethanol
- (C) Eylene glycol
- (D) Isopropanol
- (E) Methanol

6. مريض مصاب بقصور قلب احتشائي تناول بشكل عارض جرعة مفرطة من الديجوكسين. كان التركيز الدموي للدواء أكثر بثمان مرات من العتبة السمية. القياسات الحركية الفارماكولوجية للديجوكسين كالتالي: النصفية 7 ل/ساعة، نصف العمر الإطراحي 56 ساعة. إذا لم تتخذ الإجراءات لإزالة السمية لدى هذا المريض، فالزمن اللازم حتى يصل الديجوكسين إلى مستوى الأمان سوف يكون:

- (A) 3.5 يوم
- (B) 7 أيام
- (C) 14 يوم
- (D) 28 يوم
- (E) 56 يوم

7. فيما يتعلق بلوغ الأفعى:

- (A) غالباً ما يتراقد لدغ الأفعى الجرسية مع أذبة تسبجية هامة
- (B) يجب أن يمتلح لدغ الأفعى في الحقل بالشق والمص ووضع مكربة قبل نقل الضحية
- (C) إن الظاهرة الأكثر شيوعاً للسموم الخطيرة هي الاختلاجات
- (D) عندما يصل المريض المصاب بالتسمم الخطر المستشفى فإن العلاج الأكثر فعالية يكون بإعطاء مضاد لسمم الأفعى مباشرة.
- (E) جميع ما ذكر صحيحاً

المبارات 8-9: أحضر مريض للإسعاف متناولاً جرعة مفرطة (بكميات غير معروفة) من التوفيللين بطيء التحرر عن طريق الفم منذ ساعتين. لديه اضطراب هضمي، ولديه فرب منعكسات وبيوط منقطع شرياني.

8. فيما يتعلق بتدبير هذا المريض، أي من التشاخيص أقل احتمالاً أن تستخدم؟

- (A) الفحم الفعال شويأ
(B) تنقية الدم (Hemoperfusion)
(C) إعطاء محلول ملحي طبيعي
(D) خلاصة عرق الذهب
(E) رضخ الأمعاء الكلبي

9. تم قياس مستوى التيوفيللين البلاسمي مباشرة لمريض بعد قبوله بالمشفى فكان 80 ملغ/ل. إذا كانت الجاهزية الحيوية للتيوفيللين 89٪، التنصبة 50 مل/دقيقة، حجم التوزع 35 لتر، ونصف عمره الإطراحي 7.5 ساعة، فقد كان المقدار الذي تناوله على الأقل:

- (A) 0.3 غرام
(B) 0.6 غرام
(C) 1.6 غرام
(D) 2.8 غرام
(E) 8.0 غرام

10. تترافق السموم بشكل صحيح مع تأثيراتها التي تشمل:

- (A) جميع الآتي
(B) أول أكسيد الكربون: كاربوكسي هيموغلوبينما
(C) السيفنايد: تعطيل الميتوكوندروم أكسيداز
(D) الباراكوت: الميتهيموغلوبينما
(E) نترات الصوديوم: ميتهيموغلوبينما

توجيهات العبارات (11-16): تتألف الأسئلة المتصلة في هذا القسم من قائمة من الخيارات ذات الأحرف وتتبع بالعديد

من الميارات المرقمة. لكل عبارة مرقمة اختر واحد فقط من الخيارات حيث يكون أقرب ما يمكن إليها. كل خيار يمكن اختياره مرة واحدة، أكثر من مرة، أو لا يتم اختياره.

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| Acetylsalicylic acid (B) | Acetaminophen (A) |
| Carbon Monoxide (D) | Benzene (C) |
| Hydrogen sulfide (F) | Heroin (E) |
| Lead (H) | Iron (G) |
| Physostigmine (J) | Methanol (I) |
| Theophylline (L) | Na cyanide (K) |
| | Triazolam (M) |

11. الترياق المفضل لفرط جرعة هذه المادة هو الأتروبين.
12. الدواء الأكثر احتمالاً أن يحتاج له في فرط الجرعة الدوائية لهذه المادة هو مضاد الاختلاج، حاصرات بيتا مازعة في حال وجود اضطراب نظم قلبي.
13. يجب وصف الأسيتيل ستيثين للمريض في حال فرط جرعة الدواء.
14. من الأفضل أن يتم تدبير تناول هذه المادة الكيميائية بإعطاء الإيثانول وريدياً.
15. يجب عدم استعمال المادة في حال فرط جرعة مضاد الكآبة ثلاثية الحلقة، وعلى الرغم من معاكستها العديد من الأعراض المضادة للكولين التي تحدث.
16. سوف يعاكس Fiumazenil وريدياً التأثيرات الناجمة عن فرط الجرعة الدوائية.

الأجوبة:

1. الاختلاف الشاردي يصحب بطرح الشوارد السلبية المتساوية في المصل (بيكربونات والكلور) من الشوارد الإيجابية (بوتاسيوم وصوديوم). ينجم ازدياد الاختلاف الشاردي فوق الطبيعي عن وجود شوارد سلبية غير مقاسة مرافقة للأحماض. الاختلاف في هذه الحالة (38 مثلك/ل) يكون جيداً من زيادة الاختلاف الطبيعي (12-16 مثلك/لتر). الجواب (C).
2. تناول إيثانول غليكول (مضاد التجميد)، أقراص الحديد، منتجات الرنوخ أمينواكسيداز التي تستعمل في الاضطراب الاكتسابي (مثل Phenelzine) أو الفيراميل قد تسبب أحماضاً استقلابية مع ازدياد الاختلاف الشاردي. الجواب (E).
3. الأسبرين، مشتقات الودي، العوامل ذات التأثير الحاصر للموسكارين والأدوية التي تسبب تصلب العضلات أو تسبب الاختلالات يمكن لهذه المواد جميعها أن تسبب فرط الحرارة بحداثتها السمية. يكون خبوض الحرارة نوعياً لحالات فرط جرعة الأفيونات والمنومات المركبة. الجواب (C).

4. الطعام الملوث بالبوتسوتروم (ثورستروم الوشيقية) قد يؤدي شلل تصاعدي متناظر ينجم عنه قصور تنفسي. المريض بدأً يكون متنبه ولكنه يعاني من عسرة الكلام وعسرة بلع. ارتخاء وشلل العضلات البينية من ميزات هذه الأعراض. (الجواب: D).
5. الديجوكسين مبيت بالسنويات التي تكون منخفضة جداً لتكشف بالاختلاف الشاردي. هذه الطريقة تفيد فقط في السموم ذات المواد قليلة الفعالية وذات وزن جزيئي منخفض مثل المانيتول، ويثينول غليكول. (الجواب: A).
6. الوقت المقرر المطلوب لدواء أو السم زرعاً يكون ذو قيمة في تمييز المريض المتسم. إذا لم تتخذ الإجراءات التي تسرع من الإطراح الدوائي للديجوكسين لدى هذا المريض، فالتزم الملائم للوصول لمستوى بلازمي آمن للدواء (12.5٪ من المستوى المتناس) وهو ثلاثة أنصاف أعمار حويوية، أو حوالي سبعة أيام. (الجواب: B).
7. فقط حوالي 20٪ من لدغات الأفاعي الجرسية تسبب تسمم هام. إن الشق والمص تطبيق المركبة هي عادة أكثر أذى من فائدتها. وضع مكعبات الثلج مضاد للاستطباب. تسبب السموم الحادة الخطيرة أذية نسجية موضعية. إن مضاد سم الأفعى هو الأكثر فعالية في علاج السم الشديد. (الجواب: D).
8. إن الفحم الفعال ينقي امتصاص التوفوفيلين بشكل فعال من السبيل الهضمي. ورحض الأمعاء الكلبي يكون مفيداً خاصة لإزالة السم للمستحضرات الدوائية بطيئة التحلل. يعالج غالباً هبوط الضغط الدموي بتسريب المحلول الملحي. على الرغم من أنه قد يحتاج للفايروفيسين والمقوضات الوعائية. ينقص المستوى الدموي للتوفوفيلين بالتحال الدم أو بتثقية الدموي بالفحم الفعال. تحتوي خلاصة عرق الذهب المسالقة على قلويدات سامة للقلب ويجب عدم استعمالها مطلقاً كحصر على إحداث الإقياء. (الجواب: D).
9. إن تقدير كمية الدواء أو السم المتناول قد يكون ذو قيمة في تمييز المريض المصاب بالتسمم. تطبيق مبادئ الحرائك السمية، التقدير التقريبي للجرعة الباقية من التوفوفيلين يمكن أن يتم من خلال شرب المستوى البلازمي الأعظمي للدواء (80 مل/ع) بحجم التفرغ (35 ليتر) فيعطى 2800 ملغ أو 2.8 غ. ولكن بسبب أن ربع النصف الحويدي قد مضى منذ تناول الدواء، فالتقدير المطروح منذ ذلك سوف يكون نوعاً ما قليلاً. (الجواب: D).
10. جميعها صحيحة. (الجواب: A).
11. الأتروبين هو الترياق الرئيسي لمعالجة التسمم الناجم عن مثبطات كولين استراز والتي تشمل الـ Carbamate (مثل Physostigmine) والمثبطات الحشرية الفوسفورية العضوية (مثل malathion). قد يوسف الـ Pralidoxime لإحداث تطهير أنزيمي في التسمم الناجم عن البويد الحشري. (الجواب: D).
12. إن الاختلاجات هي التأثيرات السمية الخطيرة الأهم. غالباً ما يستجيب للتأثير السمي التشنجي الوعائي للتوفوفيلين (مثل: اضطراب التنظم) بإعطاء حاصرات بيتا. (الجواب: B).
13. إن السمية الكبدية الناجمة عن فوسف جرجة الأسيتامينوفين (أكثر احتمالاً عند المرضى الكحوليين) تجم عن تشكل مستقلب سمي. إن الإسهاء المبكر للـ acetylcystein يمكن أن يقي من ذلك. (الجواب: A).
14. يتنافس الإيثانول مع الأيتانول على أنزيم الكحول ديهيدروجيناز. مائة إياه من التناول إلى سكرات لقور الذهب والفروريك أسد التسمية. (الجواب: I).
15. تشمل طرق جرعة مصمات الاكتساب ثلاثية الحلقة حدوث سمية قلبية، اختلاجات، وأعراض حصار المستقبيلات الموسكارينية. الترياق المستخدم لعلاج السمية القلبية الشبيهة بانكتينيد الحديثة بمضادات الكابة ثلاثية الحلقة هو بيكرينات الصوديوم. على الرغم من أن الفوسفوستميين فعالاً في معاكسة الأعراض الكولينرجية، فهو يفاقم تثبيط النقل القلبي وقد يسبب اختلاجات. (الجواب: J).
16. جزيح الـ Flumazenil الميزوديازيبينات من مواقع الارتباط على مستقبل الـ GABA. مركب ذو الجزيئة الكبيرة القناة الكلور الشاردي في الأضعية العصبية. (الجواب: M).

جواب المذاكرة الحفظية: التسمم بالسباتيد

(انظر الفصل 11 و12)

يتواجد السباتيد في الأميل نترت، نترات الصوديوم، فوسفات الصوديوم. تحول النترات الهيموغلوبين إلى ميثيموغلوبين. يمتلك ترياق السباتيد ألفة عالية تجاه شاردة السباتيد (فيشكل سياميثيموغلوبين) أكثر من أنزيم السيستوكروم أكسيداز. وبالتالي فالعلاج بالتسوسلفات الصوديوم ينجم عنها تشكل الميثيموغلوبين وشوارد الثيومسباتيد.

قد ينجم التسمم عن الاستعمال المطول للتتروبرومايد نتيجة تحرر السباتيد ومن ثم تحوله إلى شوارد الثيومسباتيد.

60 الأدوية المستعملة في اضطرابات السبيل القضي

الأهداف

أن تكون قادراً على:

- تدوين خمسة مجموعات دوائية مختلفة تستعمل في معالجة القرحة الهضمية وتصف آلية تأثيرها.
- تدوين أربع أدوية تستعمل في الوقاية من الإقياء الحرضة بالعلاج الكيميائي.
- تدوين ثلاثة أدوية ملينة ويوصف آلية تأثيرها.
- تدوين دوائين من مضادات الإسهال الأكثر أهمية.
- تدوين دوائين يستعملان في الوقاية وفي إنقاص تشكل الحصبات الصفراوية.

المفاهيم

يمتلك السبيل المعدي المعوي العديد من الوظائف: الهضم، الإطراح، إفرار غدي داخلي وصماوي، إفرار خارجي، إلخ. تعتبر هذه الوظائف مواقع مستهدفة للعديد من الأدوية، وإن العديد من الأدوية المستخدمة في معالجة الأمراض الهضمية قد تم مناقشتها في الفصول الأولى من هذا الكتاب. وهناك أدوية أخرى لم يتم ذكرها سابقاً، وهذه الأدوية سوف يتم مناقشتها في هذا الفصل.

أ. الأدوية المستعملة في بناء الحمض الهضمي: يعتبر التفرح والتسحج البطني في السبيل الهضمي من الأمراض الشائعة، والعديد من المجموعات الدوائية تستعمل في معالجة هذه الأمراض قد تم ذكرها سابقاً (حاصرات H₂ [فصل 16]، الأدوية المضادة للموسكارين [فصل 8]، و misoprostol [فصل 18]، تشمل الأدوية الأخرى التي تستعمل في معالجة القرحة الهضمية مضادات الحموضة، سكرالفات، مثبتات مضخة البروتون والصادات الحيوية، يلخص الشكل 60-1 تأثيرات هذه الأدوية.

1. مضادات الحموضة: عبارة عن عوامل فيزيائية تتفاعل مع البروتونات في لعة الجهاز الهضمي. بعض مضادات الحموضة (الحاوية على الألمنيوم) قد تبه الوظائف الواقية لمخاطية المعدة، تقص مضادات الحموضة بشكل فعال من نسبة غود القرحات الهضمية عندما تستعمل بشكل روتيني بجرعات كبيرة حيث ترتفع من pH الوسط المعدي بشكل هام.

تختلف مضادات الحموضة بشكل رئيسي بنسبة امتصاصها وتأثيراتها على قوام الجراز. تعتبر مياه المفلزوم وماءات الألمنيوم أكثر مضادات الحموضة الشائعة الاستعمال في USA، لا تملك هذه الأسس الضعيفة بشكل هام من الأمعاء، تمتلك مياه المفلزوم تأثير ملين قوي، بينما تمتلك مياه الألمنيوم تأثير قابض. تتواجد هذه الأدوية على شكل منتجات تحوي في تركيبها عناصر وحيدة أو عدة عناصر مشاركة، تعتبر أيضاً مركبات كربونات الكالسيوم وبيكربونات الصوديوم أسس ضعيفة، ولكنها قد تسبب تأثيرات جهازية، لذلك تعتبر أملاح الكالسيوم والبيكربونات أقل مضادات الحموضة شيوعاً.

2. Sucralfate: هو عبارة عن ملح سلفات سكاروز الألمنيوم، صفيح الجزيئية ضعيف الاتحاد، يتبلر في الوسط الحمضي المعدي ثم يرتبط بالتسليم الشاذي ويشكل غطاء واقٍ للقرحة. يسرع هذا الدواء من شفاء القرحات الهضمية وينقص من نسبة التكرار. ولكن يجب أن يؤخذ أربع مرات يومياً، وهو ضئيل الانحلال جداً لذلك فهو لا يمتلك تأثيرات جهازية هامة عندما يعطى عن طريق الفم وبالتالي فهو ذو سمية قليلة جداً.

٢٠. الأدوية المضادة للإقياء: هناك العديد من الأدوية التي تفيد في الوقاية والعلاج من الإقياء، خاصة الإقياءات المحرضة بالأدوية الكيميائية المضادة للأورام. إضافة للميتوكلوبراميد هناك أدوية أخرى مفيدة تشمل: ديكساميثازون، بعض مضادات الهيستامين H₁، العديد من مركبات الفينوثيازين، مثبطات 5HT₃، وإا dronabinol (هو المتصفر الفعال في المارجوانا)، مثبهر مثبطات 5HT₃ granisetron، ondansetron، dolasetron ذات فائدة كبيرة في الوقاية من القيآن والإقياء بعد التخدير العام وعند المرضى المالحين بأدوية الأورام.

مهارة حفظية: معاكسات ومقلدات 5HT

(انظر الفصل 16 و30)

دون مختلف مقلدات ومعاكسات مستقبلات 5HT التي هي قيد الاستعمال. صف التطبيقات السريرية لها. أجرة المهارة الحفظية موجودة في آخر الفصل.

- D. المعالجة المعيشية لأنزيم البنكرياس: الإسهال الدهني عبارة عن حالة ينقص فيها الامتصاص مع زيادة إطرار الدسم في البراز، وهذا ينجم عن عدم كفاية الإفراز البنكرياسي لأنزيم الليباز. إن الشذوذ في الامتصاص يمكن أن يخفف بإعطاء الليباز البنكرياسية عن طريق القم (pancrelipase) المستخلص من الخنزير. تتعمل الليباز البنكرياسي عندما تكون pH أقل من 4، لذلك فإنه حتى 90% من الجرعة الموصوفة سوف تخرب بالمعدة، ما لم يتم رفع pH بمضادات الحموضة أو الأدوية التي تنقص إفراز الحمض.
- E. اللينيات: تزيد اللينيات من احتمال حركية الأمعاء بعدة آليات منها: تبيه أو إثارة جدار الأمعاء، تأثير مشكل للكتلة البرازية الذي يعزز من منعكس تقلص الأمعاء، تأثير ملين للبراز القاسي، تأثير مزلق يسيل من مرور البراز عبر المستقيم. يظهر الجدول 60-1 أمثلة عن هذه الأدوية التي تعمل بهذه الآليات.
- F. مضادات الإسهال: يعتبر الأفيون ومشتقاته أكثر مضادات الإسهال تأثيراً والذي يستعمل فيها تلك التي تعملك تأثيراً اعطلى كمضاد للإسهال وتأثيرات قليلة على الجملة العصبية المركزية. بالمركبات الأشيع استعمالاً في هذه المجموعة diphenoxylate و loperamide ومشابهاات الميبريدين التي تعملك تأثير مسكن ضعيف جداً. Difenoxin: هو مشتقل فعال لا Diphenoxylate ومتوفر للاستعمال السريري. تم مشاركة ال Diphenoxylate مع فلويدات مضادة للموسكارين لإنقاص إساءة استعمال الدواء. أعد ال Loperumide كمنحضر لوحده وتم بيعه دون وصفة طبية (OTC).
- G. الأدوية المبطلة للحصيات المرارية: يمكن تثبيط الحصيات المرارية الصفراوية بالعديد من الأدوية ولكن تأثيراتها ليست مجدية. من هذه المركبات مشتقات الحمض الصفراوي chenodiol و ursodiol. يبدو أن chenodiol ينقص من إفراز الحموض الصفراوية من الكبد، بينما آبة عمل ال Ursodiol لم تزل غير معروفة.

جدول 60-1: آليات تأثير الأدوية لليلة الرئيسة وبعض

| الأدوية الليلية | |
|--------------------|--|
| الآلية | أمثلة |
| تخفف شللك | زيت الخشوخ، كاسكارا، السنا |
| مشكلة لكتلة البراز | سبور الشللك، (Peylurum)، منعلات ملحية (مادات المنزويوم) |
| مقلدات الكاتيك | docusate sodium، docusate، Docusyl Na |
| المرارية | |
| مضادة | الزيت العطري، القطن |

الأسئلة

توجيهات: إن كل عبارة مرقمة أو جملة غير تامة في هذا القسم تتبع بالأجوبة وسمات العبارة في نهاية الفصل. اختر

أحد الأجوبة المرقمة أو العبارة المتممة حيث تكون الأفضل في كل حالة:

1. امرأة عمرها 55 عام مصابة بالداء السكري المعتمد على الأنسولين منذ 40 عاماً، تشتكي من تلبل وألم بطني بعد تناول الطعام. يتوافق تقييمها السريري مع الخزل المعدي السكري. فالدواء الأكثر احتمالاً الذي يوصى به هو:

(A) Docusate
(B) Dopamine
(C) Lopramide
(D) Metoclopramide
(E) Sucralate

2. المريض الذي يجب أن يتناول الـ Verapamil لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني وخنق الصدر، قد أصبح مصاباً بامساكاً مزمناً. أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر مناسبة كملين؟

(A) Aluminum Hydroxide
(B) Diphenoxylate
(C) Magnesium Hydroxide
(D) Metoclopramide
(E) Mineral oil

3. ابن خالتك يخطط لرحلة لمدة 3 أسابيع عبر البحار وسالك عما يتعلق بإسهال المسافرين. فالدواء المناسب للإسهال غير الانتاني هو:

(A) Aluminum Hydroxide
(B) Diphenoxylate
(C) Magnesium hydroxide
(D) Metoclopramide
(E) Mineral oil

4. أي من الأدوية التالية أو المجموعات الدوائية لا تفيد في الوقاية من الغثبان والإقياء المحرض بالعلاج الكيمائي للسرطان؟

(A) Dexamethasone
(B) Dronabinol
(C) Ketanserin
(D) Ondansetron
(E) Phenothiazines

5. حضر مريض بمتلازمة زولينجر إليسون الناجمة عن ورم معدي. لديه قرحتين نازفتين مع إسهال. الدواء الذي يثبط بشكل غير عكوس مضخة $H^+/K^+ATPase$ في الخلايا الجدارية المعدية هو:

(A) Cimetidine
(B) Cisapride
(C) Glycopyrrylate
(D) Omeprazole
(E) Ondansetron

6. الدواء الذي يترافق بمتلازمة تناول مسافة QT واضطراب نظم قلبية هو:

(A) Aluminum hydroxide
(B) Cisapride
(C) Granisetron
(D) Lopramide
(E) Metronidazole

7. في طريقك إلى الامتحان بدأت تعاني من شعور الإصابة بهجمة إسهال وشيكة الحدوث. إذا توقفت أمام مخزن الدواء، تستطيع شراء دواء مضاد للإسهال بدون وصفة طبية حتى لو كان ينتمي إلى الأفيونات القوية المسكنة المبريدين:

(A) Aluminum Hydroxide
(B) Diphenoxylate
(C) Loperamide
(D) Magnesium Hydroxide
(E) Metoclopramide

8. أحد هذه المضادات الحيوية غير مناسب للاستعمال كمعالجة عن طريق القرحة الهضمية النازكة المرافقة

بالإيكويكتريلوري:
(A) Amoxicillin
(B) Clarithromycin

Metronidazole (C)
Tetracycline (D)
Vancomycin (E)

تغطي مريضة معالجة كيميائية لعلاج انتانات كارسينوما، حدثت المريضة بأن توقف العلاج كونها أصيبت بقلية وغشيان حاد، أي من الأدوية التالية من غير المحتمل أن تقى من الغشيان والإقياء المحرص

بالمعالجة الكيميائية
Dexamethasone (A)
Dronabinol (B)
Levodopa (C)
Ondansetron (D)
Prochlorperazine (E)

توجّهات: تتألف الأسئلة التصالية التالية من قائمة من الاحتمالات بالتعميد ذات العبارات المرفقة، اختر احتمالاً واحداً

لكل عبارة تكون أقرب ما يمكن لها، يمكن اختيار الجواب الواحد مرة واحدة أو أكثر أو عدم اختياره على الإطلاق.

Aluminum Hydroxide (A)
Castor oil (B)
Cimetidine (C)
Diphenoxylate (D)
Loperamide (E)
Magnesium Hydroxide (F)
Metoclopramide (G)
Mineral oil (H)
Omeprazole (I)
Pancrelipase (J)
Ondansetron (K)
Succalfate (L)

10. ملين مزلق، ليس مؤثر جداً في حال غياب القوة المعوية أو نقصانها الشديد.

11. من الفضل معالجة الإسهال الدقيقي باستعماله.

12. جزئي صغير يظهر في الحوض المدي ويشكل غلاف لسري القرحة، ينجم عنه شفاء سريع وانقاص العلامات.

الأجوبة:

1. من الأدوية المدونة، فقط يعتبر الميتوكلوراميد العامل المحرض للحركة، مثل زيادته الحركة الدفعية البدنية في السيل الهضمي، الجواب (D).

2. الملين الذي ينجم بشكل خفيف الأنبوب الهضمي سوف يكون أكثر مناسبة لمريض يتناول مريضاً للعصارات النساء مثل الثيراياميل، هيدروكسيد الفلزيوم، من خلال حفظه الماء في الأمعاء، يزيد من تشكل الكتلة المازية ويثني تقلصات متزايدة، الجواب (C).

3. بشكل Diphenoxylate و Loperamide الدواءان التقليديان لمعالجة إسهال المسافرين، ويجب وصف Diphenoxylate بوصفة طبية في الـ USA، ولكن يبقى أرخص تماً من الـ Loperamide، الجواب (B).

4. Ketanserin هو مثبط مستقبلات 5HT₂ (فصل 16) ولا يمتلك فعل مضاد للإقياء، وجميع الأدوية المثبطة المدونة تفيد في: إبطاء من الفئان والإقياء المحدث بالمعالجة الكيميائية، الجواب (C).

5. يثبط الـ Omeprazole عناصر أخرى من مجموعة "Pnzole" بشكل غير عكوس البروتون، الجواب (D).

6. بسبب الـ Cisapride تعادل ملحوظ في كمون فعل العضلة القلبية وتطاول مسافة QT إذا أعطي مع دواء آخر يبطئ استقلابه (مثل الأيزوميدين، كيتوكونازول)، الجواب (B).

7. يعتبر هيدروكسيد الأنثيوم محدثاً للإسهال ولكن لا يرتبط مع الميريدين، يعتبر هيدروكسيد الفلزيوم مثبط قوي، الدوائيين المضادين للإسهال اللذين يرتبطان تركيبياً بالإفيريونات، هما الـ Diphenoxylate و Loperamide، الجواب (D).

8. يتوفر الـ Loperamide للإعطاء دون وصفة طبية (OTC)، بينما يعتبر الـ Diphenoxylate مزيج من توليدات الأترين، ويحتاج هذا الدواء (Lomotil) إلى وصفة طبية، الجواب (C).

9. يعتبر الميتوكلوراميد (بالاشتراك مع التتراسيكلين والمزجوت) أحد أنظمة العلاج بالصادات المستعملة أحياناً لاستئصال الملاريات، يشارك الصادات مع مضطبات مضخة البروتون وحاصرات H₂، إن الأموكسيسلين والكلازيتروميسين أيضاً شائع استعمال لهذا الغرض.

- لا يستعمل الـ *vancomycin* ويجب الاحتياط به لتدبير الأخماج الناجمة عن المكورات العنقودية المقاومة مع التيتاسلين حيث يعتبر الدواء النوعي. الجواب (E).
9. تمتلك مضادات السيتمامين، *Dronabinol*، السيتروثيديات القشرية السكرية، الميثوكلوبراميد أفعالاً مضاداً للإقياء لذلك فهي تفيد في تدبير الأقياءات المحدث بأدوية السرطان. قد يسبب *Levodopa* غثياناً بسبب تحوله إلى دوبيامين، حيث يعرض مستقبلات الدوبيامين في مركز الإقياء. الجواب (C).
10. الزيت المعدني يعتبر مزلق، ليس مخزناً أو مشكلاً للكتلة البرازية. ربما يساء استعمال الزيت المعدني والمليّنات الأخرى من قبل الأشخاص المصابين باضطراب تناول الطعام. الجواب (H).
11. ينجم الإسهال الدهني عن نقص امتصاص النسم التاجم عن عدم كفاية إفراز الليباز البنكرياسية. الجواب (J).
12. إن الـ *Sucralfate* مركب صغير الجزيئية يتعلمر في الحمض المعدي ويشكل معطف واقٍ فوق سرير القرحة. الجواب (L).

اجوبة المهارة الحفظية، مقلدات ومعاكسات 5HT

(انظر الفصل 16 و 30)

تعتبر مقلدات السيروتونين الاصطناعية الـ 5HT_{1D} هي الأشيع استعمالاً بين مقلدات السيروتونين مثل الـ *sumatriptan* ومجموعتها (فصل 16) تستعمل هذه الأدوية في معالجة الشقيقة، إن قلوبادات الأروغوت هي مقلدات جزئية للعديد من مستقبلات 5-HT وتستعمل في الشقيقة وحالات أخرى. إن العديد من مضادات الكآبة تعتبر مثبطة لمضخة عود التقاط السيروتونين في الأعصاب. (الفصل 30): تشمل مضادات السيروتونين كلا من حاصرات 5-HT₁ مثل الـ *Ketanserin* (أيضاً حاصرة ألفا) - السيبروهيتادين (أيضاً حاصرة H₂) وفينوكسي بنزامين (أيضاً حاصرة α_1). إن الـ *ketanserin* غير متوفر في الـ USA، ولكنه يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الدول يستعمل السيبروهيتادين لمعالجة الحكّة في بعض حالات أورام الكارسينويد، يستعمل الفينوكسي بنزامين في ورم الكارسينويد إضافة للفيوكزوموستوما. تحصر مستقبلات 5HT₂ بواسطة الـ *Ondasetron* ومجموعته. تعتبر هذه الأدوية ذات فائدة كبيرة في الوقاية من الغثيان والإقياء المحدث بالمعالجة الكيميائية للأورام أو ما بعد العمل الجراحي.

التداخلات الدوائية

61

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- وصف الأليات الحركية الدوائية الأساسية للتداخلات الدوائية.
- وصف كيف يمكن للتأثيرات الفارماكودينمائية لاختلاف الأدوية الموصوفة معاً (بنفس الزمن) أن تؤدي إلى تأثيرات إضافية، تساندية أو تماكسية.
- حدد التداخلات الدوائية التي تحدث بشكل شائع في الممارسة العامة.

تعلم لتعاريف التالية:

| المصطلح | التعريف |
|--|---|
| تداخل دوائي على مستوى الحركات الفارماكولوجية لأحد الأدوية نتيجة تداخله مع دواء آخر مثل دواء محرض للإسهالات الكبدية | تبدل في الحركات الفارماكولوجية لأحد الأدوية نتيجة تداخله مع دواء مثل زيادة التأثير |
| تداخل دوائي على مستوى التأثيرات الفارماكوديناميّة | تبدل في التأثيرات (الدوائية) لأحد الأدوية نتيجة تداخله مع دواء مثل زيادة التأثير |
| زيادة التأثير (الإضافي) | الدوائي عندما يكون الدوائين يمتلكان تأثيرات متشابهة إن التأثير الناتج من استعمال الدوائين مما يساوي لجموع الاستجابات لكل دواء يعطى بمفرده |
| تعاكس دوائي | إن التأثير الناتج من استعمال الدوائين معاً أقل من مجموع الاستجابات الناجمة عن كل دواء على حدى |
| تسائد دوائي | التأثيرات الناجمة عن استعمال الدوائين معاً أكبر من مجموع الاستجابات الناجمة عن كل دواء على حدى |

أهمية:

يحدث التداخل الدوائي عندما يعدل أحد الأدوية تأثيرات الدواء الآخر في الجسم. عادة هذه التأثيرات كمية مثل زيادة أو نقصان حجم الاستجابة المتوقعة. قد ينجم عن التداخلات الدوائية تبدلات في الحركات الفارماكولوجية أو التأثيرات الفارماكوديناميّة أو الاثنين معاً. إن التداخل الدوائي الذي يتم عادة في الزجاج (مثال ترسبات أو تبدلات التي تحدث نتيجة مزج المحاليل المعدة لإعطاء الوريدي) يصف عادة كتشخيص دوائي أو انعكاس وليس تداخل دوائي. على الرغم من إثبات وجود المئات من التداخلات الدوائية، لكنه فقط هناك بعض هذه التداخلات هام من الناحية السريرية وبشكل مضاد استطباب للاستعمال بنفس الزمن أو ربما يتطلب ذلك تعديل الجرعة. بعض هذه التداخلات مسبوكة في الجمل 61-2. إن المرضى الذين يتناولون العديد من الأدوية لديهم زيادة احتمال حدوث تداخلات دوائية هامة. أيضاً بزيادة احتمال حدوث التداخلات الدوائية عند المسنين من المرضى وذلك بسبب التبدلات الم، بطء العمر والتي تطل التصفية وكذلك كونهم يتناولون العديد من الأدوية.

التداخل على مستوى الحركات الفارماكولوجية:

A. التداخل الدوائي على مستوى الامتصاص: ربما يتأثر الامتصاص الهضمي بالعوامل التي تقوم بربط الأدوية (الراتنجيات، مضادات الحموضة، الأطعمة الحامضة على الكالسيوم). وكذلك بموامل تزيد أو تنقص من حركة الأنوب الهضمي (مثل الميتوكلوراميد ومضادات المוסكارين على التوالي) والأدوية التي تبدل من نواقل بيتا - غليكوبروتين الموجود في جدار الأمعاء. إن المشاكل الناجمة عن بطء الإخراج المعدي ربما تكون غير متوقعة بسبب التأثيرات المضادة للموسكارين لبعض العوامل والتي غالباً ما تكون تأثيرات غير مرغوبة للدواء. يؤدي تزامن تناول مضادات الحموضة مع أدوية أخرى (مثل الديجوكسين والكينولونازول والكينولونوات والتتراسكلينات) إلى بطء امتصاص هذه الأدوية. على عكس ذلك فإن الأثيريوميسين يزيد من الجاهزية الحيوية للديجوكسين عند بعض المرضى والذين قد يكون ناجماً عن تثبيط الفلورا المعوية التي تعمل على تقويض الديجوكسين. إن المركبات الموجودة في عصع الكرفوف و بعض الأدوية تثبط ناقل الأدوية P-glycoprotein في الظهارة المعوية وتزيد امتصاص الأدوية التي لا تحتاج لهذا الناقل. هذه العوامل ربما تحرض السيوكروم CYP3A4 في جدار الأمعاء. قد يبطء الامتصاص أيضاً في مواقع الحقن تحت الجلد عند مشاركة الأدوية مع مضخات. وعالية (مثل المضدرات الموضعية والإبري نظرين). وكذلك فإن المضطبات القلبية تنقص من الصبيب المعوي النسيجي (مثل حاصرات بيتا).

B. التداخل الدوائي على مستوى التوزع والانتشار: قد يتبدل توزع الدواء عند مشاركته مع أدوية أخرى تنافسه على مواقع الارتباط ببروتينات البلازما. مثال السلفاميدات المضادة للجراثيم تستطيع إزاحة الميتوتركزات، الفينوثين، السلفونيل يوريان والوارفارين عن مواقع ارتباطهم مع الألبومين. إنه من الصعوبة إثبات العديد من التداخلات الدوائية الهامة سرورياً من هذا النوع. وبينما أنها تعتمد على التوقع أكثر منه كقاعدة، إن قدرة الكينيدين على رفع مستويات الديجوكسين الدمية تنجم أصلاً عن إزاحته من مواقع ارتباطاته النسيجية ولكن من المحتمل أن تشمل أيضاً نقص تصفية الديجوكسين. يمكن أن يحدث تبدل في توزع الدواء عندما يبدل الدواء من حجم القطاع الفيزيائي حيث يتوزع الدواء الآخر. مثال ذلك المضدرات التي تنقص ماء الجسم قد تزيد من المستويات البلاسمية للأمينوغليكوزيدات والليثيوم. وتنبى لحدوث السمية الدوائية.

تابع الجدول 61-2: بعض التداخلات الدوائية الهامة.

| الدواء أو المجموعة الدوائية | الأدوية المتأثرة | التعليق أو الشرح |
|---|--|---|
| مثبطات عند التقاط السيروتونين Thiandes | مثبطات MAO، المبريد من مضادات الكآبة ثلاثة الحلقة | متلازمة السيروتونين: ارتفاع ضغط شرياني، تسرع قلب، صلابة عضلية، فرط حرارة، اختلاجات |
| Warfarin | الديجيتال | تزيد خطورة الانسحاب الليجيتال كونه التهييزات تنقص مخازن الليوتاسيم. |
| | اليشوم | تزيد مستويات الليثيوم البلازما نتيجة نقص ماء الجسم الكلي |
| | التيمبين، ارثروميسين، لوفامستاتين ميترونيدازول | تزداد الفعالية المضادة للتخثر عن طريق تثبيط استقلاب الوراشرين |
| | مسترويدات بضاة، الأمبرين NSAIDs | تزداد فعالية الوراشرين المضادة للتخثر بألية تعتمد على التأثيرات الفارماكودينائية |
| | كينولين، ثيروكسين البيروبيثورات، كاربامازين، فينيتوين، ريفامبين | تنقص تأثيراتها المضادة للتخثر نتيجة زيادة تصفيتها الوراشرين عن طريق حث أنزيمات الكبدية P450 |

C. التداخل على مستوى التصنيفية الاستقلابية: تعتبر هذه التداخلات ذات أهمية سريرية مثبتة وإن استقلاب العديد من الأدوية يمكن أن تزداد بأدوية أو عوامل أخرى التي قد تسبب حث الأنزيمات الكبدية الاستقلابية، خاصة منها السيروتونين P450. قد يحدث حث الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن الاستقلاب بالاستعمال المزمن للباربيتيورات والكاربامازين والفينيتولين أو الريفامبين، وعلى العكس من ذلك، قد ينقص استقلاب بعض الأدوية لدى مشاركتها مع أدوية أخرى نتيجة تثبيطها الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء. من الأدوية التي تثبط الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية المستعدين، ديسفنيرام، ارثروميسين، كيتوكونازول، بروموكسيفين، كينيلين والصفاهيميد. إن نموذج الأنزيمي CYP3A4 هو السيروتونين P450 المسيطر في كبد الإنسان وهو حساس للتأثيرات المثبطة المذكورة، إن الأدوية التي تنقص من الضبيب النعوي للكبد مثل البورافلون ربما أيضاً تنقص تصفية الأدوية الأخرى المستقلة في الكبد، خاصة تلك المواد ذات التصنيفية الكبدية المحدودة بالجران مثل المورفين والفوراميل. هناك شكل آخر من التداخل مبني على التصنيفية الاستقلابية. ينجم عن قدرة بعض الأدوية على زيادة مخازن المواد الداخلية من خلال تثبيط استقلابها. وقد تحرر هذه المواد الداخلية بواسطة تأثير أدوية خارجية المنشأ فتؤدي للأفعال غير متوقعة. إن تفاعل مثبت من هذا النوع هو حساسية المرضى الذين يتناولون مثبطات MAO للأدوية المقلدة للودي مباشرة التأثير (أففيتامين، فليل بروبانولامين، الخ). قد يعاني مثل هؤلاء المرضى من تفاعلات ارتفاع ضغط شرياني نتيجة تناول جرعات عادية من أدوية الزكام ومضادات الاحتقان ومثبطات الشهية.

D. التداخل على مستوى الإفراج البولي: إن إفراج الأدوية من الكلية قد يتبدل نتيجة مشاركتها مع أدوية تنقص من حبيب الدم الكولي (مثل حاصرات بيتا) أو تثبط آليات النقل البولي (مثل تأثير الأمبرين على إفراج حمض البول في القسم الثاني الشفني من الأنبوب القريب). الأدوية التي تبدل من PH البول ربما تبدل من حالة التفرّد للأدوية ذات الأسس الضعيفة أو الحموض الضعيفة مما يؤدي إلى تبدل في عود الامتصاص الأنبوبي.

التداخل على مستوى التأثيرات الفارماكولوجية:

A. تداخل دوائي يؤدي لتأثيرات وأفعال متعاكسة: التعاكس هو نوع بسيط من التداخل الدوائي الذي يمكن التنبؤ به. مثال على ذلك يتم معاكسة التأثيرات الموسعة لتضخيمات التالية لاستعمال مبيدات. بيتا 2- (B2) بإعطاء مثبطات كولرين استراز التي تؤثر من خلال الاستيل كولرين (المستقبلات الموسكارينية). إن التعاكس الذي يتم بواسطة أدوية مختلفة مشابهة. معاكسة (البنترامين) أو مشابه جزئي (البندول) ليس من السهولة التنبؤ به ولكن يجب توقعه عند تستعمل هذه الأدوية مع عقدرات صرفة. في بعض الحالات لا يتم التعاكس الدوائي على مستوى المستقبلات. مثال ذلك، مضادات الانتهاج غير المينوبينيدية (NSAIDs) قد تنقص من تأثيرات مثبطات أنزيم التحول الخافضة للضغط الشرياني من خلال إنقاصها الإفراج السمويديوم في البول.

| جسول 61-3 يبين التداخلات ما بين بعض الأعشاب الطبية المختارة مع الأدوية الأخرى. | | |
|--|-------------------------------|--|
| اسم النبات الطبي | الدوية الأخرى | نتيجة التداخل |
| Dong quai | الورقارين | يزيد من تأثيراته المضادات للتخثر ويحدث نزف |
| Garlic, ginkgo | مضادات التخثر ومضادات الصفائح | تزيد من خطورة النزف |
| Ginseng | مضادات الكآبة | تزيد من تأثير مضادات الاكتئاب، هوس |
| Kava | المقومات المركبة | تزيد من الترنين |
| Licorice root | الدوسترون، خافضات الضغط | |
| Ma-huang, other Ephedra preparations | مقلدات الودي | |
| St. John's wort | مواد حمل ضعيفة، ديجوكسين | تزيد من استقلاب الدواء، تنقص فعاليته |
| | مضادات الكآبة | تزيد تأثير مضادات الكآبة |

B. تداخل يؤدي إلى زيادة التأثيرات الدوائية: يوصف هذا النوع من التداخل بأنه عبارة عن المجموع الجبري لتأثير الدوائين معاً، قد لا يعمل الدواءان على نفس المستقبلات حتى تتنح هذه التأثيرات، إن مشاركة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مع الديفينيدرامين أو البروميتازين ثلاثية الحلقة إن مشاركة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مع الديفينيدرامين أو البروميتازين قد يسبب فرط في التأثيرات الشبيهة بالأثروبين لأن جميع هذه الأدوية تمتلك تأثيرات حاصرة للمستقبلات الموسكارينية، ربما تزيد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة من الاستجابة لمقلدات الودي من خلال التداخلات على مستوى النواقل الأمينية.

إن إحدى التداخلات الهامة تلك التي تزيد من تثبيط الجملة العصبية المركزية (CNS) نتيجة مشاركة المركبات والنومات والأفيونات مع بعضها أو تتراشق مع تناول كمية كبيرة من الإيثانول. يعتقد في مثل هذه الشرياني معتدل أو شديد وضع على دواء واحد تكون لديه خطورة هيوم شديد في الضغط الشرياني إذا أضيف له دواء آخر يعمل بآلية مختلفة وجرعة عالية، ويشكل هذا التداخل الأساس في معالجة الضغط الشرياني (العناية المتدرجة) حيث يبدأ باستعمال جرعات قليلة وأقل سمية. يمكن أن تؤدي زيادة التأثير الدوائي للأدوية المضادة للتخثر إلى اختلاطات نزفية، ففي حالة الـ warfarin تظهر خطورة الإصابة بالنزف لدى مشاركتها مع الأسبرين (عن طريق تأثيره المضاد للصفائح)، ومع الكينيدين (يزيد من نقص طليعة الثرومبين بالدم)، ومع حالات الخثرة (عن طريق تقبيل البلاسمينوجين، ومع هرمونات الدرق (عن طريق تقييض عامل التخثر).

هناك نوع من التداخل يسبب تقادم التأثيرات الدوائية وتثويتها وهو أقل شيوعاً من التعاكس الدوائي ومن التداخلات التي تؤدي لزيادة بسيطة في التأثير الدوائي كما هو موصوف أعلاه، إن تقادم التأثيرات الدوائية أو ما يدعى التساند الدوائي ينجم عنه تأثيرات أكبر من مجموع تأثيرات الأدوية عندما تستعمل بفردها، المثال المفضل لهذه الحالة هو التساند العلاجي لبعض المشاركات للصادات الحيوية مثل السلفاميدات مع مثبطات ديهيدروفوليك أسيد رينكتاز (DHAP) مثل الثري ميتوبريم، يقال بأن هناك تقوية من التأثير الدوائي (Potentiation) عندما يزداد تأثير أحد الأدوية لدى مشاركتها مع دواء آخر لا يمتلك ذلك التأثير، وأفضل مثال على ذلك على هذا النوع من التداخل هو التداخل العلاجي لمثبطات البيوتالكتاماز مثل الكلوفينيك أسيد مع البستيلينات الحساسة لأنزيم اللاكتاماز.

تداخلات الأعشاب الطبية مع الأدوية الأخرى

بسبب الازدياد الهام في استعمال الأعشاب الطبية، فقد أثبتت التقارير وجود تداخلات دوائية كثيرة ما بين هذه العوامل والأدوية النقية. إن بعض التداخلات المؤكدة أو المشتبه بها مدونة في الجدول 61-3.

الأسئلة:

توجيهات:

إن كلا من العبارات المرقمة أو غير الناعمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو ممتعات للعبارة، اختر حرفاً أحداً، والعبارة الناعمة الأفضل في كل حالة.

1. أي من الأدوية التالية تزيد من تركيز الديجوكسين البلاسمي بآلية الحرائك الفارماكولوجية؟

- (A) الكابتوبريل
(B) فلوكتوروتازيد
(C) الليدوكائين
(D) الكينيدين
(E) سلفاسالازين
٢٠. مريض عمره 55 عاماً يتناول أدوية عدة لحالة مرضية أخرى وقد بدء بإعطاء المضادات لمعالجة قصور القلب الخفيف، تعرف المضادات بأنها تنقص من إفراج
(A) Diazepam
(B) Fluoxetine
(C) Imipramine
(D) Lithium
(E) Potassium
٢١. مريض مصاب بارتفاع ضغط شرياني يستعمل التيفينيدين لفترة من الزمن من دون تأثيرات جانبية. إذا بدأ يعاني من تفاقم سرعة للتأثير الخافض للضغط الشرياني، فقد يكون ذلك ناجم عن:
(A) استعمال مضادات الحموضة بنفس الوقت
(B) الأطعمة الحاوية على التيرامين
(C) عصير الكرفون
(D) تحريض الاستقلاب الكبدية
(E) مضادات الاحتقان التي تباع دون وصفة (OTC)
٢٢. أي من العوامل التالية أقل احتمالاً أن تميز التأثير المضاد للتخثر للوفارين (warfarin)
(A) Aspirin
(B) Cholestyramine
(C) Cimetidine
(D) Quinidine
(E) Thyroxine
٢٣. يجب أن يحذر المريض بعدم تناول المشروبات الكحولية مع الأدوية التالية ما عدا
(A) Cefixime
(B) Chloral hydrate
(C) Chlorpropamide
(D) Gzipizide
(E) Metronidazole
٢٤. مريض يعاني من الاكتئاب ويعالج بالإيميبرامين. إذا استعمل الفينيتينيدرامين لمعالجة الشبب الأنف العصبي، فإن التداخل من المحتمل بأن يحدث نتيجة
(A) يثبط الـ Diphenhydramine استقلاب الـ Imipramine
(B) كلا الدواءين يحصن عدد التداخل النورابينفرين المحصر من النهايات العصبية الودية.
(C) يثبط الـ Imipramine استقلاب الـ Diphenhydramine
(D) كلا الدواءين يحصن مستقبلات الميسكارين
(E) تتنافس الأدوية مع بعضها على مستوى الإفراج
٢٥. إذا أعطي الـ phenelzine لمريض يتناول الـ fluoxetine فالتسبب الأكثر احتمالاً يكون
(A) معاكسة التأثير المضاد للاكتئاب للـ fluoxetine
(B) نقص التركيز البلازمي للـ fluoxetine
(C) توب ارتفاع ضغط شرياني
(D) تعوق مستعر
(E) إثارة متداخلة عضلية، قرح حارقة، واختلاجات.
٢٦. وضع مريض على السيكلوسبورين بعد عملية زرع أعضاء. أي من الأدوية أقل احتمالاً بأن تسبب تفاقم السمية الكلوية للسيكلوسبورين؟
(A) Carbamazepine
(B) Diltiazem
(C) Gentamycin
(D) Ketoconazole
(E) Verapamil
٢٧. أي من المضادات التالية تعتبر حالة قوية للأنزيمات الاستقلابية الدوائية الكبدية؟
(A) ciprofloxacin
(B) cyclosporine
(C) Erythromycin

- Ritampin (D)
Tetracycline (E)
10. يمكن أن تعاكس (تتأقص) التأثيرات الخافضة للضغط الشرياني للكلابوتيريل بواسطة
- (A) حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II
(B) مدرات العروة
(C) مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
(D) خافضات سكر الدم من السلفونيل يوريا
(E) التيازيدات
11. أي من الأدوية التالية لا تملك تأثيرات على البروترومبين ولكنها تزيد من احتمال النزف عند مرضى
- المالجين بالوارفارين؟
(A) Carbamazepine
(B) Cholestyramine
(C) Naproxen
(D) Rifampin
(E) Vitamin K
12. أي من الأدوية التالية قد تسبب انسداد دموي حاد عند مريض يعالج مسبقاً بأزوثيوبرين؟
- (A) Allopurinol
(B) Cholestyramine
(C) Digoxin
(D) Lithium
(E) Theophylline
- توجيهات (البيانات 13-15): يتألف القسم التالي من قائمة من الاختبارات تتبع بعدة عبارات مرفقة. اختر واحد فقط من الخيارات لكل عبارة مرفقة بحيث يكون أقرب ما يكون له. كل جواب يمكن اختياره مرة أو أكثر من مرة أو لا يتم اختياره.
- (A) Allopurinol
(B) Carbamazepine
(C) Cholestyramine
(D) Gemetidine
(E) Gisapride
(F) Cyclosporin
(G) Digoxin
(H) Ertromycin
(I) Ethinylestradiol
(J) Ibuprofen
(K) Lithium
(L) Phenelzine
(M) Rifampin
(N) Tetracycline
(O) Theophylline
13. تعتبر وجبة الطعام ذات المحتويات العالية من الأطعمة المخمرة خطيرة على الشخص الذي يتناول هذا الدواء.
14. يستطيع هذا الدواء حصرأ أقية البوتاسيوم في أغشية الخلية القلبية، لذا فإن تثبيط استقلابه يؤدي اضطراب نظم قلبي.
15. يعزز هذا الدواء من سمية الميتوتركرات وذلك كونه ينقص من التصفية الكلوية.

الأجوبة:

1. كلا من الكينيدين والمدرات التيازيدية يمكن أن يعزز من الانسداد بالديجيتال. يعود تأثير الكينيدين إلى آلية حركية دوائية خاصة بتثبيط تصفية الديجوكسين. يزداد تركيز الديجوكسين البلاسمي عندما يضاف الكينيدين. تتجم آلية الانسداد بالديجيتال الثانية لإعطاء التيازيدات عن آلية فازماكرودينمائية وذلك كون المدرات تنقص من بوتاسيوم خارج الخلية. السلفاسالازين ينقص المستويات البلاسمية للديجوكسين عن طريق تداخله على مستوى الامتصاص الهضمي. الجواب (D).
2. تنقص التيازيدات تصفية الليثيوم بحوالي 25٪، بينما لا تنقص تصفية العوامل الأخرى المذكورة عدا البوتاسيوم، حيث تزداد تصفيته. الجواب (D).

- [illegible]

المقاحات، الغلوبولينات المناعية ومركبات بيولوجية أخرى

الأهداف

- يجب أن تكون قادراً على:
- وصف أسس التمنيع الفاعل والمنفعل، ومعرفة الاختلاف فيما بينهما.
- تدوين أنواع المواد المستعملة للتمنيع المنفعل والاستعمالات الخاصة للامينوغلوبولينات.
- تدوين أنواع المواد المستعملة للتمنيع الفاعل ووصف محاسن ومساوئ المواد المكونة للمناعة الحية مقارنة مع الميتة.
- تدوين المقاحات التي يوصى بها من أجل التمنيع الفاعل للأطفال.

المفاهيم:

A. **التمنيع المنفعل**: عبارة عن أعضاد من أصل حيواني أو إنساني تستعمل لنقل المناعة إلى المضيف. مثل هذه المواد عادة، ما يستعمل الامينوغلوبولينات (الغلوبولينات المناعية) التي ربما تحتوي على نسب عالية من الأضداد النوعية أو غير النوعية نسبياً (مثال الامينوغلوبولين Immunoglobulin) تشمل استعمالاتها الممريرية الوقائية أو تحسين الحالة بعد التعرض للأمراض (مثل التهابات الكبد، الحصبة، شلل الأطفال)، معالجة عضلات الحشرات ولدغات الأفاعي، وتدبير حالة نقص الغاماغلوبولين الدموي، المستحضر الأكثر شيوعاً في الاستعمال هو الأمينوغلوبولين، وهو غلوبولينات غاما مركزة 25 مرة مستخلص من بلاسما الإنسان، وتتوفر مستحضرات للحقن العضلي أو الوريدي، يتراوح نصف العمر الحيوي لها حوالي 23 يوماً، وإن تقاعلات فرط الحساسية تادرة الحدوث، وتستعمل الغاماغلوبولين المناعية للتمنيع المنفعل في التهاب الكبد A، الحصبة، شلل الأطفال، والحصبة الألمانية وأيضاً في نقص الغلوبولينات غاما الدموية ونقص الصفائح الدموية الأساسية (ITP)، وهناك منتجات أكثر نوعية تشمل مضاد لتهانان الديفتريا، مضاد لسم الأفعى والمكيتوك، الغلوبولين المناعي لعامل ريموس D (Rh(D))، والغلوبولين المناعي للحمى المضخمة للخلايا، التهاب الكبد B، السعال الديكي، الكلب، الفيروس المخلوي التنفسي (RSV)، الكزاز، جدري البقر وجدري الماء. تعتلك مثل هذه الأضداد نصف عمر حيوي فقط 5-7 أيام. إن الأضداد الحيوانية تعمل كمستعندات عند الإنسان، لذلك فإن التقاعلات التحسسية لأضداد التي هي من منشأ غير بشري تكون أكثر شيوعاً وشدة من الأضداد ذات المنشأ البشري. أمثلة عن المواد المستعملة في التمنيع المنفعل موجودة في الجدول 62-1

B. **التمنيع الفاعل**: عبارة عن مستعندات تستعمل لتحريض تشكل الأضداد والمناعة بتوسط الخلايا، وهي تعطي الوقاية والحماية من الإصابة بالأمراض. الميزة الرئيسية التي يمتاز بها التمنيع الفاعل عن المنفعل أنها تعطي مقاومة أقوى للثوي بتعرض مستويات ضئيلة. عالية، التمنيع قد يكون ناتج عن المستثيرات المناعية الحية (المضفة) أو الميتة (المعطلة) المنتجات الحية المصنعة تنبه المقاومة الطبيعية وتعطي مناعة أطول من المستثيرات المناعية الميتة، ولكنها تحمل خطورة أكبر. أمثلة عن التمنيع الفاعل الحي المضف تشمل المقاحات من أجل الحصبة، الكزاز، شلل الأطفال، الحصبة الألمانية وجدري الماء، يشمل استخدام التمنيع الفاعل بالمستثيرات المناعية الميتة الديفتريا والكزاز والكلب، والتهاب الكبد A وB. **المستحبات النزلية** نوع b المنضم (Hip-conjugate). يشق من الجراثيم عديدة السكاريد ويستعمل عند الأطفال والأشخاص ذوي الخطورة العالية، ولقاحات عديدة السكاريد أخرى متوفرة للتمنيع الفاعل عند الأشخاص الذين لديهم خطورة عالية للإصابة بالتهورات الروموية والمكورات السحائية. بعض الأمثلة المختارة للمنتجات المستعملة في التمنيع الفاعل موجودة في الجدول 62-2)

C. **التمنيع الفاعل عند الأطفال**: البرامج الموصى باستعمالها للتمنيع الفاعل لدى الأطفال موجودة في الجدول 62-3. وهي تشمل التهاب الكبد B، اللقاح الثلاثي DTP (ديفان الديفتريا والكزاز ومستعند السعال الديكي)، لقاح المستمبة النزلية المضمة h، ولقاح MMR (الحصبة، والحصبة الألمانية والنكاف)، لقاح شلل الأطفال ولقاح جدري الماء.

الاستجابات
عظمة الفكوك الأمامية

الوشيشي

الحمة المضغطة للخلايا

الشباب الكبد A

الشباب الكبد B

نقص الأمينوغلوبولين

غاما الغلوبينية

زهر الأسماك والأعضاء

داء الكلب

تلفيف المثانة ش. 1974

تشنج العضلات

سحابة الألف

الأسماك

جدرى البشر

جدرى الماعز

المعامل المعروض أو المرص
المستعملات: نظرية نوع
النسبة
التوزيعية: النسبة
التياب الكبد لـ
الانقلاب
داء لام
نخبة الأمانة
المكورات المعجنية
المكورات الرئوية
الكاف
نخبة الأمانة
الكاف والبريتريا (Tb)
جودة من الكاف

الجدول 62-3: برامج التمنع المتعددة عند الأطفال.

| العمر | المنتج الموصوف |
|-------------|--|
| عند الولادة | لقاح التهاب الكبد B (HBV) جرعة أولى |
| بحر الشهرين | الثلاثي (DTP)، شلل الأطفال المعطل، المستعمية النزلية نوع b المتضمنة، التهاب الكبد (جرعة ثانية) |
| أربع أشهر | الثلاثي، شلل الأطفال المعطل، المستعمية النزلية المتضمنة |
| سنة أشهر | الثلاثي، والمستعمية النزلية المتضمنة |
| 6-18 شهر | شلل الأطفال، التهاب الكبد B (جرعة ثالثة) |
| 12-18 شهر | ثلاثي، مستعمية نزلية متضمنة، حصبة، الحصبة المائية، تكاف (MMR)، جدري الماء |
| 4-11 سنة | ثلاثي، شلل الأطفال، MMR |
| 11-12 سنة | ثلاثي (كزاز وديفتيريا) |

الأسئلة:

توجيهات: كل من العبارات المرقمة والفقرات تامة في هذا القسم تتبع بأجوبة أو متسامات للبيانات، اختر حرفاً واحداً أو متضم

العبارة حيث تكون الأفضل في كل حالة:

1. أي من الأضداد التالية ذات عمر حيوي طويل؟

- (A) مضاد سم العنكبوت الأسود
- (B) مضاد للذيفان الوشيبي
- (C) مضاد للذيفان الديفتريا
- (D) الفلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد B
- (E) مضاد لسم عضلة الأفاعي

2. يشمل لتمنع المتعل

- (A) مستأرجات مناعية سمة
- (B) لقاحات عديدة السكاريد
- (C) تنبيه تشكل الأضداد
- (D) يستعمل المستضدات
- (E) يستعمل أضداد جامعة

3. بنوي رجل أعمال أن يسافر إلى منطقة موبوءة بعدة أمراض لكنه لا يستطيع أن يلتحق ضد

- (A) الكوليرا
- (B) الملاريا
- (C) اثقان المكورات السحائية
- (D) الحمى التيفية
- (E) الحمى الصفراء

4. أي من العبارات التالية حول التمنع المتعل أقل دقة؟

- (A) يوصى بإعطاء الفلوبيولين المناعي لداء الكلب فقط لأشخاص الذين لديهم أضداد نتيجة تعرض وقائي سابق.
- (B) قد يتعرض الأشخاص المصابين بنقص الـ IgA لتفاعلات فرط تحسس للفلوبيولين المناعي
- (C) يستعمل مضاد اللمع المشتق Equine في معالجة عضلة الأفعى
- (D) يفيد التمنع المتعل في معالجة أمراض خاصة يمكن الوقاية منها في الحالة الطبيعية بواسطة التمنع الفاعل
- (E) يفيد الفلوبيولين المناعي للحمى المضخعة للخلايا في حالات زرع نقي العظام

5. أي من العبارات التالية حول التمنع الفاعل أقل دقة؟

- (A) يشمل التمنع ضد التهاب الكبد B استعمال البروتين الفيروسي المعطل والنقي
- (B) يحتوي لقاح شلل الأطفال على فيروس حي ويوصف شعوباً
- (C) يعتبر لقاح المستعمية النزلية المتضمنة نوع b مؤلف من عديد السكاريد المتضمنة

- (D) بعض المواد الأولية قد لا تعرض باستعمال المشتقات المنحلة (مفتولة)
- (E) يؤدي التحفيز الناجم إلى وثابة دائمة
- أي من الآتي يستعمل في التحفيز الفاعل عند الأطفال ويشمل ديفان - جرثومي ومستضد جرثومي؟
- (A) BCG
- (B) BSA
- (C) DTP
- (D) ISG
- (E) Rho(D)
- أي من عديد السكريد الآتي يستعمل من أجل التحفيز الفاعل عند مريض أمراض القلب والأوعية المزمنة؟
- (A) مضل مناعي مصد للطفليات
- (B) لقاح BCG
- (C) لقاح فيروس التكاثر
- (D) غلوبولين المناعي لسمم الدبكي
- (E) لقاح الكوربات التروية
- أي من الفيروسات التالية سون يغطى الغلوبولين المناعي (Rho(D) B) بدقة؟
- (A) بعضي تمنع من قبل من نسل دم الوالدي - الجنيني
- (B) إذا أعطي بعد 48 ساعة من التعرض فهو ليس فعال
- (C) يستعمل عند الإناث شور بمنصات نقل
- (D) يستعمل كمنع من التحفيز المناعي
- (E) يستعمل في حال نقل دم إيجابي Rh إلى امرأة سلبية Rh
- تعرض مريض للوح بالبرية، وقد علم أن الدم ملوث بالتهاب الكبد HDV المستضد السطحي، يمكن إعطاء هذا الممرض
- (A) لا شيء
- (B) غلوبولين مناعي
- (C) غلوبولين مناعي للتهاب الكبد B
- (D) لقاح التهاب الكبد E
- (E) لقاح التهاب الكبد B والغلوبولين المناعي للتهاب الكبد B
- يعتبر لقاح التهاب الكبد E أقل احتمالاً أن يعطى للوقاية في
- (A) مرضى الكلى
- (B) إساءة استعمال الدواء وريدي
- (C) التوحد
- (D) syner 385 (نقل دمري) بشكل شهري
- (E) تحمض الدم

الإجابات:

1. إن الأضداد المشتقة من مصال الإنسان ليست شائعة ذات خطورة أقل لإحداث فرط الحساسية بل أيضاً ذات تصنيف أعمال حيوية أطول من الحيوانية الشفاء. مثل الأضداد الإنسانية الـ IgG ذات نصف عمر حيوي أكثر من 20 يوماً مقارنة مع الحيوانية المصدر نصف عمرها 5-7 أيام. يمكن إعطاء جرعات صغيرة من الأضداد الإنسانية لتعطي مستويات علاجية لمدة عدة أسابيع. الجواب (D).
2. يستخدم التحفيز المناعي منقذات مناعية جاهزة (مستحضرات مناعية) من أصل حيواني أو إنساني لنقل الشحنة المستضدية، تظهر المشتقات الأخرى من بعض الشحنة الخطيرة الأنتيفيروس التي يستعمل سرورياً في الأمراض المعدية والأنتانية والورمية. الجواب (E).
3. توفر النقاشات من أجل التحفيز الفاعل لكل الأمراض المعدية ما عدا الملاريا، وصفت للمعالجة الدوائية الوقائية ضد الملاريا في الفصل 53، اللقاح أيضاً متوفر للمستفيدين إلى المناطق الموبوءة بالتهاب الكبد A. الجواب (A).
4. يجب إعطاء الغلوبولين المناعي لداء الكلب بعد التعرض حالاً تمكن ذلك ويصعب أن يترافق مع استعمال لقاح الكلب المشتق من الخلايا الإنسانية المضاعفة إن التحفيز المناعي لا يوصى به عند الأشخاص الذين لديهم أضداد شبيهة تعرض وقائي سابق مع لقاح الكلب. الجواب (A).
5. لا يعطى التحفيز الفاعل وقاية دائمة، التحفيز المناعي ضد الحصبة والتكاثر وبشر الأطفال والحصبة الألمانية يعطى خمسة أسابيع قبل حالة يستعمل فيها الفيروس الحي. إن مدة التحفيز الفاعل بغير وسائط المنفعة

- هي حوالي 6 أشهر في الكوليرا، 1-3 سنوات في الأنفلونزا وأكثر من 3 سنوات في الكزاز. الجواب (E).
6. يحتوي لقاح DTP على ذيفان الكزاز ومستضد السعال الديكي. الجواب (C).
7. يستعمل لقاح السعال الديكي والمستحضرات المضادة للخلايا المفصوية في التمتع للتحمل. يستعمل كلا من النكاف و BCG (المستعمل في السمل) في التمتع الفاعل، ولكنهما ليسا من أصل حي. إن لقاح المكورات الرئوية هو عديد المكاريد ويوصى بأغلبه للأفراد ذوي الخطورة العالية للإصابة بمرض المكورات الرئوية. لقاح المكورات السحلية والمستنسية النزلية (ليس مدون) أيضاً ذو طبيعة عديدة المكاريد. الجواب (E).
8. بشكل مثالي، يجب إعطاء Rh لكل امرأة سلبية Rh(D) خلال 72 ساعة بعد الإجهاض، بزل السائل الأمنيوسي، الولادة لحمل إيجابي Rh، أو نقل دم إيجابي Rh. ولكن المنتج ربما يؤثر لفترات أطول بعد التعرض ولذلك يجب أن يعطى حتى بعد مرور 72 ساعة. الجواب (B).
9. إن حالة الوخز بالإبرة الملوثة بـ HBV (التهاب الكبد B) أفضل طريقة للتعامل معها هو مشاركة التمنيع الفاعل والمنقل. حماية مباشرة ومديدة التأثير قيم إنجازها بإعطاء لقاح التهاب الكبد B والغلوبيولين التاعني لالتهاب الكبد B في أمكنة مختلفة من الحقن ضمن العضل.
10. سهل جداً إن التهاب الكبد A ينجم عن تلوث برازي لكل من الماء والطعام الذي يعد باستعمال الماء بدون طهي. إن إعطاء لقاح التهاب الكبد B بقي من كل الحالات الأخرى. الجواب (D).

الأعشاب الطبية والمستحضرات الغذائية

الأهداف

يجب أن تكون قادراً على:

- معرفة تلك المواد الموجودة بالأسواق بدون ترخيص من الحكومة حول الأمان والفعالية.
- تمييز الحالات العديد لم تثبت فائدتها بالدراسات السريرية المنضبطة.
- حدد أغلب المواد النباتية الواسعة الانتشار واستعمالها الطبية، تأثيراتها غير المرغوبة، والتداخلات الدوائية.
- حدد الاستعمالات السريرية والتأثيرات الجانبية للديفيدروايبي أندروسترون والميلاتونين.

المفاهيم:

لقد ازداد استعمال النباتات والأعشاب الطبية بشكل واسع خلال العقد الماضي، تشمل المنتجات النباتية الشائعة في الـ USA ما يلي: echinacae، الثوم، ginseng، Mn-huang، Gingko، psyllium، منشوع الشمبر J. St. John's wort و saw palmetto. تتوفر هذه الأدوية الطبيعية دون الحاجة للوصفة الطبية، وهي تعتبر مستحضرات طبيعية أكثر منها أدوية، مثل هذه المواد التي سوتت بدون موافقة ومراجعة من الـ FDA (منطقة الغذاء والدواء الأمريكية) من أجل السلامة والفعالية وكذلك لا توجد هناك شروط رسمية للتحقق من نقاوتها، قوتها العلاجية أو بنيتها الكيميائية لجميع المنتجات النباتية.

تستعمل المستحضرات الغذائية غير العشبية المنقاة مثل ديهيدروإيبي أندروسترون (DHEA) والميلاتونين أيضاً بشكل واسع بين عموم الناس في مهنة الطب بالبدليل.

في حالة المنتجات العشبية والمستحضرات الغذائية، فإنه لا يوجد خلاف إثبات حول فعاليتها من حيث على الدراسات السريرية المنضبطة أو أن هذه الدراسات غير كافية، تميزت لتجارب السريرية المخصصة بالمنتجات العشبية بالعديد من المتغيرات بما فيها التركيب والبيئة التجريبية، تجربة الاستعمال، ومدة المعالجة، لذلك فعن الصعوبة دوماً أن تعطي توصيات تتعلق حول فوائدها العلاجية المحتملة.

يظهر الجيمول 63-1 ملخص عن هذه المنتجات العشبية التي أختبرت فعاليتها السريرية. بعض النتائج معروفة بأنها تسبب تأثيرات جانبية ويجب الحذر عند استعمالها أو منع استعمالها (جدول 63-2)، هذا إضافة للتداخلات ما بين الأعشاب الطبية والأدوية الموصوفة والتي قد ازداد بشكل ملحوظ.

المواد النباتية

A. عشبة البحر Echinacea:

1. طبيعته: تحتوي أوراقه وجذوره (مثل *Purpurea* E.) على الفلافونويدات وعديدات الأنسولين والكافئين المنظم.
2. فارماكولوجية: أظهرت الدراسات في الزجاج أن Echinacea يعمل الميثوكين (يزيد من الانشروكوك) والمعامل النخر الورمي) ولها خصائص مضادة للالتهاب، على المستوى السريري، أظهرت دراسات منضبطة بشكل جيد بأن هذا المستحضر ينقص من مدة الشكاي من أعراض الزكام إذا استعملت الأجزاء الهوائية من *E. purpurea* بشكل عصير طازج.
3. السمية والتداخل الدوائي: نضع غير مقبول وتأثيرات ضمنية، دوام في بعض الأحيان وصداق. تحتوي بعض هذه المستحضرات على نسبة عالية من الكحول ولكن لم يذكر تداخل دوائي معها.

B. الإقحوان Feverfew:

1. طبيعته: *Tanacetum parthenium* يحتوي على الفلافونويد غلوكوزي، parthenolide, monoterpene واللاكتون الذي يشكل روابط تكافؤية مع مجموعات الثiol على البروتين.
2. فارماكولوجية: أظهرت الدراسات أنه ينقص تحسّر الحساسية من الخلايا البدينة، يسهل تشكل البروستاغلاندينات والوكوتروينات وينقص من العامل المنظر الورمي. الأوراق الطازجة من الأقحوان لها تأثير وقائي من الشقيقة، أظهرت ثلاث من أصل خمسة دراسات منضبطة عشوائية، ذات تعمية مزدوجة على الشقيقة أنه ينقص من تواتر الصداع ويمنعه وكذلك من حدوث الغثبان. ونقص دراسة واحدة منضبطة على الإقحوان فشلت أن تثبت فائدته في التهاب المفاصل الروماتيزي.
3. السمية والتداخل الدوائي: من الشائع حدوث تفرجات أموية وتأثيرات ضمنية، قد تحمل تأثير مضاد تجمع صفهبي مما يتطلب الحذر عند استعمالها عند مرضى الذين يتناولون مضادات التخثر أو مضادات تجمع الصفائح.

الجدول 63-1: التأثيرات العلاجية السريرية للمستحضرات النباتية والطبيعية.

| الاسم المستعمل | تأثيراته اثبتة أو المحتملة |
|---------------------|--|
| Camomile | تنقص من مدة وشدة أعراض الزكام |
| Feverfew | تنقص من تواتر الصداع وشدة في الشقيقة |
| Ginseng | مفيد في العرج المتصل، تأثيرات مؤقتة خفيفة في داء الزهايمر |
| Ginseng | فائدة العلاجية تنتظر الإثبات |
| Kava | يؤثر في حالات القلق المزمن |
| Mu-buang | يستعمل كأفدريين وسودوافدريين |
| MSS - musste | يحسن وظيفة الكبد في حال التهاب الكبد الفيروسي، وهو ترياق في حال التسمم بفطر Amentia II |
| Saw palmetto | يحسن من أعراض ضخامة البروستات البنيوية |
| St John's wort | احتمال تأثيرها في الاضطرابات الاكتئابية الموصولة إلى الشديدة |
| Thymusquandrostomum | احتمال تأثيرها في الإيزم والذئب الحمامي عند النساء |
| Meiromm | أعراض حادة عند الحقن، ويوجد أدلة محدودة على |

جدول 63-2: التأثيرات السمية لبعض النباتات المختارة.

| الاسم | الاستعمال | السمية المحتملة |
|--|--|--|
| Aconite (monkshood wolfsbane) | ممنكن (قوي وموضعي) | هناك سمية قلبية وعصبية مركزية والأشكال القوية |
| Horage (beethead, burrage) | مضاد للالتهاب، مدر للبول | بسبب الاستعمال القوي اضطراب هضمي، وسمية كبيرة محتملة |
| Chaparral (Creosote bush, greasewood) | مضادة آتاني، مضاد أكسدة | سمية كبدية ومو وطفلية كلوية |
| Coldroot (coughwort) | التأثيرات القم والجهاز التنفسي | تفاعلات فرط حساسية، سمية لثديية، سوء وظيفة الكبد |
| Opheora (Ma-nung, sea grape, yellow horse) | موسعة للقصبات، مساعد للحمية، شته للحمية العصبية المركزية | ارتفاع ضغط شرياني، اضطراب نظم قلبي، نسبة |
| Germanider | وسيلة للحمية، مساعد للهضم، سوء وظيفة الهضم | العديد من حالات التهاب الكبد والموت (لا يزال يستعمل في USA كعامل منكه للطعام) |
| Simsonweed (Danara, devil's stickweed) | أمراض المسبيل التنفسي، الإسهالات | تأثيرات جانبية خاصة نتيجة عن الأترويين وتأثيرات الحاصرة للموسكارين |
| Pennyroyal | محبوس منقاص، مساعد للهضم، محرض للسعال الشعيرة | اضطراب هضمي (في دعوى) سوء وظيفة الجملة العصبية المركزية، التسمم كبدى سوء وظيفة الكلية، تضرر داخل الأوعية الشريانية |
| Pokeweed الشب berries | يستعمل كملون للطعام، خلاصة الحسلر كمقش، مضاد للورماتيزم | ذات سمية عالية بالاستعمال القوي، إسهال مدمى، هبوط ضغط شرياني، سبات الدم، قصور تنفسي |
| Royal jelly الملكي Jelly | قوي، بمنزق المناعة، فرط شحوم الدم | تفاعلات فرط حساسية بما فيها فرط التحسس التأني والموت |
| Sassafras | مرقق للدم، اضطراب المسبيل البولي، ومهلل موضعي | تعرض، هبات ساخنة بالأشكال القوية، وإشكال الزرش منه قد يكون مميت (سبات قلبية وعائية شلل تنفسي) |

C. الثوم Garlic:

- طبيعته: *Allium sativum* يحتوي على الـ Thiosulfinales التي تتكون من الـ allicin (المسؤولة عن خصائص رائحته) عن طريق الأنزيمات التي تصبح فعالة عندما يتم تخريب أو تحطم بصلية الثوم.
- فارماكولوجيته: أظهرت الدراسات في الزجاج أن allicin يثبط HMG-CoA ويكثف أنزيم التحول أنجيوتنسين (ACE)، يثبط تراكم الصفائح، يزيد NO، يمتلك خاصية مضاد للحمية، وينقص من تفعيل العوامل المسرطنة. وقد بينت فعالته المبررية على الوراثة المشقة له. مثال ذلك: استهلاك كمية كبيرة من الثوم يترافق مع تناقص صلابة الأيهر وتنقص من حوادث سرطان المعدة. بعض الدراسات السريرية بينت تناقص قليل في كولسترول الدم والضغط الشرياني.
- السمية والتداخل الدوائي: ثقلان هبوطي ضغط، تفاعلات حساسية، يجب التحذر عند استعماله عند مرضى المعالجين بمضادات التخثر أو مضادات تجمع الصفائح بسبب تأثيرات المضادة للصفائح.

D. الجنكو Ginkgo:

- طبيعته: حنظل من أوراق *G. biloba*، وهو يحتوي على الـ terpenoides, flavon Glycosides.
- فارماكولوجيته: أثبتت الدراسات في الزجاج أن له خاصية مضادة للأكسدة وتأثيرات لاقطة للجنود والحرمة ويزيد تشكل الترياك أكسيد. أظهرت الدراسات عند الحيوان أنه ينقص لزوجة الدم ويغير من الوسائط العصبية المركزية، سريريًا: يبدو أن الجنكو يفيد في العرج المتقطع وينقص من الشدة التأكسدية في مرضى الشريان الإكليلي. وبينت العديد من الدراسات فائده في داء الزهايمر.
- السمية والتداخل الدوائي: إحصارابات حنظمية، ثقل، أرق، وصداغ أحيانًا. له تأثير مضاد تجمع للصفائح مما يتطلب الحذر عند استعماله عند المرضى المعالجين بالأدوية المضادة لتخثر ومضادات تجمع صفائح.

E. الجنسنج Ginseng:

- طبيعته: أغلب منتجاته تشق من نباتات الـ *genus panax* التي تحتوي على العديد من غلوكونيدات نوع triterpenoid saponin (ginsenosides). إن النوع البرازيلي أو السبيري من الجنسنج لا يحتوي هذه الخصائص الكيميائية.

2. فارماكولوجيته: يؤهم الجنسيت بأنه يحسن الأداء الفوريث، وإثفلي، ولكن الوجودات السرورية حول ذلك محدودة، وهناك دراسة سرورية تقترح دور الفيد في النمط الشئي من انداء السدري.
3. سميته وتداخلاته الدوائية: تأثيرات استروجينية تشمل ألم الشئي ونزوف مهبلية، أرق وعصبية وارتفاع ضغط شرياني، يجب استعمال الجنسيت بعذر عند المرضي للمعالجين بأدوية الضغط الشرياني وخافضات سكر الدم والأدوية النفسية.

F. فلفل كاوة Kava

1. طبيعته: مشتق من جذر فلان *methysticum* الذي يعتوي على *yangonin, methysticin, kawaia*.
2. فارماكولوجيته: تقترح الدراسات في الزواج بأن Kava يمتلك تأثيرات على الـ GABA في الجملة العصبية المركزية، وإن استعمال مقادير كبيرة خلاصته تسبب نعاس، تركين، ومن المحتمل حالة إنسامية (شعور السكران)، أبدت التجارب السرورية المضبوطة ¹الأنثبة في القلق ولكن بعد عدة أسابيع من استعماله، وفي دراسة واحدة، ثم مقارنة الـ Kava مع الـ *osazepam* وتسبب في بعض التأثيرات الجانبية السمية وتداخلات الموائفي: خدر ونمل في النعم وتأثيرات مدعية معوية، خرق وضعف عضلي، خزل معوي، وأيضاً حثل عضلي، وأيضاً فإن الجرعات العالية من الـ Kava تسبب متلازمة عكسية تتميز بالتؤيسف الجلدي والحساسية للضياء وتورم الوجه، يقوي من تأثير الكحول ومطيطات الجملة العصبية المركزية، ويحبس تقادي استعماله عند المرضي المعالجين بمقتلاد البويامين أو معاكساته والمصابين بسوء الوظيفة الكبدية.

G. Man-huang

1. طبيعته: هو أحد الأسماء المعطاة للنباتات المختلفة المتخلصة من نوع *الأفدرا (Ephedra)*، حيث أن بيتيها الرئيسية هي الإفدريين وينودوافدريين، حيث يوصف الإفدريين بوصفة طبية في الـ USA، بينما اليسودوافدريين يعطى دون وصفة (OTC) كمضاد للاختقان.
2. فارماكولوجيته: تحمل مركبات الإفدرا *Ephedra* تأثيرات الاثريشوا المسودوافدريين، حيث تحصر التورايين ثرين من النفايات العصبية الودية، إضافة لتأثيرها المضاد للاختقان الأنفي، إن الاستعمال السريري المثبت للإفدريين هو كمامل ضاغط، تستعمل مشتقات الإفدرا، العشبية بشكل شائع في معالجة سوء الوظيفة النفسية (يما فيها انتهاب القصبات والريو) ويمكنه تخفيف لتحملة العصبية المركزية، في الطب الصيني، تستعمل الإفدرا لتخفيف أعراض الرشح والكام، كمد بولي، ²إلزام النصفية والعطيفة.
3. السمية والتداخل الموائفي: تشمل الدوخة، والأرق، والقمة، توجع، خفقان، تسرع قلب، احتباس بولي، تسبب الجرعات العالية من الإفدرا زيادة ملحوظة في ضغط الدم، اضطراب نظم قلبي ونفاس سعي، تشمل مضادات استجاباته نفس مضادات استطابا الإفدريين والتي هي حالات القلق، النعم، اضطراب نظم قلبي، مسكري، قصور قلبي، فرط توتر شرياني، أرق، فرط نشاط الفرق والحمل، وكونه أساس ضعيف، فإن تحمي البول يساعد على الطرح البولي للجرعات الزائدة من الإفدريين.

H. شوك الحليب Milk Thistle

1. طبيعته: هو مشتق من الفواكه ويؤور الـ *silybum maritima* الش، تحتوي على flavonolignans مثل الـ *silymarin*.
2. فارماكولوجيته: تظهر الدراسات في الزواج أن شوك الحليب ينقص من الأكسدة الفائقة للشعوب ويلتقط الجذور الحرة، يعزز من فعل سوبرأكسيدسمتاز (SOD)، ويثبط تشكل الليكوتروبيينات ويزد من فعالية أنزيم بولييمراز الـ RNA المثلية الكبدية (يحمي شوك الحليب عند الحيوانات من الأدية الكبدية الناجمة عن الكحول، الاميثيامينوفين، وخطر الأسانث السام، إن النشائج السرورية التعريبية عند المرضي المصابين بأعراض كبدية ناجمة عن الكحول هي نتائج مغتلفة، وأن أفضل النتائج أعطت في حالات التهاب الكبد الفيروسي والأدوية الكبدية بالفطر السام الأمانيات، يتوفر مستحضر تجاري يدعى Silybin (مزامر الـ *silymarin*) في بعض الدول كتركيا نوعي للأنصمام بفطر *Amanita*.
3. السمية والتداخل الموائفي: ما عدا إحداثه للبوثة المراز، فإنه لا يسبب أي سمية حادة ولا يوجد تقارير عن تداخلات الدوائية.

I. ثبثة القديس St John's wort

1. طبيعته: هي نبتة مستنوسة من أزهار مجففة من الـ *Hypericum perforatum* والمركبات الفعالة له تشمل الـ *Hyperforin* و *hypericin*.
2. فارماكولوجيته: أظهر الـ *Hyperforin* في الزواج أنه ينقص من عود النفاة السيروتونين الجهاز، عند الحيوانات، فإن المعالجة الزمنة بخلاصاته أدت إلى تنظيم أدنى للمستقبلات الأدرجية وتشبه أعلى

للمستقبلات 5HT، بعض التجارب السريرية (وليس جميعها) أظهرت أن إعطاء هذه الخلاصة لمرضى الاكتئاب له تأثير علاجي مشابه للأدوية ثلاثية الحلقة، مع تأثيرات جانبية أقل. عندما يُعَلَّل الـ Hypericin ضوئياً يمتلك فعالية مضاد للفيروسات وتأثيرات مضادات السرطان.

3. السمية والتداخل الدوائي: يحدث تأثيرات مدوية عميقة، وجسدية للضياء، ويجب تقاؤها عند المرضى المعالجين بالـ SSRIs أو الذين يستعملون مثبطات الـ MAO. وهؤلاء ذوي قسمة الاضطراب الذهاني الثنائي القلب

ج. البليميط *Sabal palmetto*:

1. طبيعته: البليميط مشتق من الـ *Serenoa repens* أو *sabal serotata* ويحتوي الفيتوستيرول وكحول ألفاتي (مركب هيدروكربوني ذو سلسلة)، البولي بروبين والفلافونويد.
2. فارماكولوجيته: أظهرت الدراسات في الزواج بأنه يثبط الـ 5α -reductase ويعاكس الأندروجين على مستقبلاته، وقد أظهرت الدراسات السريرية للبليميط في حال فرط تصنع البروستات السليمة أنه يحسن من الوظيفة البولية ومن الصبيب البولي. وعند مقارنته مع *finasteride* عند مرضى فرط تصنع البروستات السليمة، وجد أن البليميط لا يخفض المستند النسيجي للبروستات (PSA) أو البوهيدروسترون. ولكن يبدو أن سوء الوظيفة الجنسية أقل حدوثاً بالبليميط مقارنة مع الـ *finasteride*. بينما التحسن السريري لحالة فرط تصنع البروستات السليم التاجم عن البليميط هو أقل من التحسن التالي للمعالجة بحامضات المستقبلات ألفا.
3. السمية والتداخل الدوائي: يحدث ألم بطني واضطراب هضمي وتقص الرغبة الجنسية، صداع وارتفاع ضغط شرواني بنسبة أقل من 3٪.

مهاره حقيقيه: الادوية ذات المصدر النباتي

يتم تنظيم العديد من الأدوية الشائعة بشكل منشيط من قبل الهيئات الحكومية مثل FDA التي تستخرج من النباتات، كم عدد هذه المركبات التي باستطاعتك تحديدها؟ جوية هذه المهاره حقيقيه في آخر هذا الفصل.

المواد الغذائية المتفاد

أ. ديهيدرو إبي أندروستيرون (DHEA)

1. طبيعته: يشترك الـ DHEA بشكل رئيس في قدر الكثرة. وهو شذمة أندروبيينية ويتحول في الأنسجة المحيطية إلى الاستراديول تحت تأثير أنزيم الـ *Aromatase*. في البلاسما، يتحول الـ DHEA إلى صفات DHEA (DHEAS)، لم يحدد وظيفة فيزيولوجية خاصة لكل من DHEA و DHEAS. ولكن مستويات الـ DHEA تنقص مع تقدم العمر وفي بعض الحالات المرضية والتي منب: الحذالات المتقدمة من الإيدز، الماء السكري، الذاب الجعازي الحماسي (عند النساء).
2. فارماكولوجيته: يوصى باستعمال الـ DHEA في استجابات مختلفة، منها داء ألزهايمر، أمراض القلب والأوعية، فرط كوليسترول الدم، الماء السكري، القاقوم على الأنسولين، يبطء أو يعاكس الشيخوخة، معالجة الأمراض الفيروسية والسرطانات وتقص الوزن، في أغلب هذه الاستجابات لا يوجد دليل مثبت على فعالية الـ DHEA. مثال: يزيد الـ DHEA عند المسنين من الرجال المستبدرون الحر بنسبة 10-5٪ لكن ذلك لم يترافق مع تحسن الوظيفة الجنسية.
3. في الإيدز، أدى استعماله إلى زيادة وزن الجسم ولكن لم يقص من التحميل الفيروسي، وقد انقص من غلاصات الذاب الحماسي عند النساء المصابات به ولكنه سبب تأثيرات جانبية أندروجينية أدت إلى إيقافه في 60٪ قبل إتمام السنة الأولى من العلاج.
3. السمية: تعتمد تأثيراته الغدية على الجنس. عند النساء قبل سن اليأس، تحدث تأثيرات أندروجينية لأن الـ DHEA يتقلب إلى تستوسترون. عند الرجال المفايعين، تحدث تأثيرات أنثوية بسبب تحوله إلى الإستراديول. إن ارتفاع مستويات التستوسترون عند الرجال المسنين يسبب بتوجه الاهتمام لاحتمال حدوث فرط تصنع البروستات والسرطان، على الرغم من عدم كفاية الدراسات السريرية، بشكل مشابه عند النساء بعد سن اليأس، فقد أظهرت التقارير أن هناك زيادة في خطورة حدوث سرطان الثدي وأمراض القلب والأوعية منققة لإزدیاد المستويات الپلاسمية الـ DHEA و DHEAS.

ب. الهلثاتين:

1. طبيعته: هو مشتق سيروتين ينتج بشكل رئيس في الغدة الصفورية، يعتقد أنه ينظم دورات النوم واليقظة، وتحرره يتوافق مع النظام (9 مساءً حتى 4 صباحاً) وله أفعال أخرى تشمل: مانع للعمل، الوقاية

- من الشيفوخة، الوقاية من الشدة التأكسدية، ويعالج السرطان، الاكتئاب، والدمج بالإيزر.
2. هارماكولوجيته: استعمل الميلاتونين بشكل واسع لمعالجة اضطراب النظم اليومي في جسم الإنسان بعد إثارة (circadian rhythms) وعلاج بدليل في القلق والتعب والإثارة. أظهرت الدراسات السريرية تحسن المزاج، وتسرع في الشفاء، وتقلص من التعب خلال اليوم.
- يسهل التعرض لضوء النهار تنظيم دورة النوم - يقظة. يحسن الميلاتونين بدء النوم، ومدته ونوعيته عندما يعطى للعرض المصابين باضطراب النوم.
3. السمية والتداخل الدوائي: تركن ونعاس في اليوم التالي وصداع. قد يثبط الميلاتونين من ذروة إفراز LH في منتصف الدورة الشهرية ويجب عدم استعماله عند الحامل أو النساء اللواتي يحاولن الحمل. وكونه ينقص من مستويات البرولاكتين لذا يجب أن لا يستعمل عند المرضعات.

الأسئلة:

التوجيهات: إن كل من العبارات المرقمة أو غير التامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو ممتعات لل عبارات. اختر حرفاً واحداً أو ممتع بحيث بشكل الإجابة الأفضل لكل حالة:

1. أي من العبارات التالية الهامة حول استعمال المنتجات العشبية في الـ USA تعتبر صحيحة؟
 - (A) مصنفة كمستحضرات للحمية
 - (B) المنتجات العشبية ليست نقية
 - (C) يتم توسيم هذه المنتجات تحت إشراف الـ FDA
 - (D) هي مستحضرات آمنة
 - (E) كل هذه العبارات صحيحة
2. تناولت بشكل عارض نوع من الفطور عُرِفَ بفطر *Amanita phalloides*، شاي من الأعشاب التالية الأكثر احتمالاً أن يقي من الأذية الكبدية؟
 - (A) Echinacea
 - (B) Ginkgo
 - (C) Pennyroyal
 - (D) Milk thistle
 - (E) St. John's wort
3. ما هي الآثار الجانبية المحتملة للتناول المفرط من النباتات التالية؟
 - (A) زيادة الشهية
 - (B) زيادة الوزن
 - (C) قد تسبب الجرعات العالية موت مفاجئ ناجم عن اضطرابات نظم القلب
 - (D) إن Ma-huang هو أحد أسماء الخلاصات النباتية من *genus Ephedra*
 - (E) يفيد كمساعد للنوم
4. تعاني من الشقيقة وأحاسيس عليك صدقك المختص بالمعالج النباتي لاستعمال نبتة تدعى *Tanacetum parthenium*، يقول بأن الأوراق الطازجة من هذا النبات قد تفيدك. إحدى هذه النباتات يناسب ذلك هو:
 - (A) Echinacea
 - (B) Fever few
 - (C) Kava
 - (D) St. John's wort
 - (E) Sassafras
5. أي من العبارات التالية حول الـ Kava غير صحيحة؟
 - (A) تستخرج من جذور نبات القليقة
 - (B) تفيد في تدبير حالات القلق الحاد
 - (C) قد تسبب فرط توسف الراحتين وأحتمس القدمين
 - (D) تقوي من تأثير الإيتانول ومثبطات الجملة العصبية المركزية
 - (E) تستعمل كمسروب للمناسبات الاحتفالية في الـ Polynesia (جزر الباسيفيك)
6. أي من الأدوية التالية أكثر تشابهاً مع مركبات الفعالية نفسياً لنبتة القديس جون من حيث آلية التأثير؟
 - (A) Alprazolam
 - (B) Fluoxetine
 - (C) Levodopa
 - (D) Methylphenidate
 - (E) Selegiline

7. مستحضر الحماية الحاوي على الـ DHEA أثبت فعاليته العلاجية في تدبير
 - (A) حب الشباب
 - (B) البيلة السكرية التقهية
 - (C) الشرعائية عند الإثاث
 - (D) تخلخل عظام ما بعد سن اليأس
 - (E) الذئبة الحمامية الجهازية
8. أي من المركبات التالية تبين فائدتها في تدبير أعراض التعب والإثارة (Jet lag)?
 - (A) DHEA
 - (B) Garlic
 - (C) Ginseng
 - (D) Melatonin
 - (E) Sassafras
9. إن العديد من المنتجات النباتية التقليدية تستعمل كأدوية معروفة بإحداثها لتأثيرات غير مرغوبة. أي من هذه العشائيات نباتية؛ سمية خاملة؟
 - (A) charparal؛ سمية كبدية
 - (B) Germander؛ التهاب كبدي
 - (C) Milk thistle؛ ابيضاض دم
 - (D) Peanyroyal تخثر داخل الأوعية المنتشر
 - (E) Roylea Jelly؛ كافي تحسسي
10. أي من المركبات التالية تبرز الوظيفة المناعية في الزيجاج والتجارب السريرية وينقص من أعراض الزكام الحاد؟
 - (A) Echinacea
 - (B) Feverfew
 - (C) Garlic
 - (D) Melatonin
 - (E) Milk thistle

الأجوبة:

1. على الرغم من الأنظمة المهمة بالمستحضرات الغذائية النباتية التي صدرت من قبل FDA، لا يوجد منظمات غذائية لتقييم فعاليتها ونسابة المنتجات العشبية، مثل هذه المواد يجب أن لا تقدم كمستحضرات آمنة للاستهلاك. الجواب (E).
2. يحتوي الـ Milk Thistle على مركبات قد يكون له تأثيرات حامية للخلية ضد الالتهاب الكبدي الموجود في فطر الأمانيتا. الجواب (D).
3. تحتوي خلاصات الإفدرا على الإفدرين، المنبه للجملة العصبية المركزية وهو مضاد استطباب عند الأشخاص المصابين بالأرق. قد تكون التأثيرات المحيطة للإفدرين الناجمة عن فرط الجرعة مميتة. الجواب (E).
4. أظهرت العديد من التجارب السريرية أن أوراق الإقحوان (feverfew) المجففة، المفروزة أو المجففة هوائية تنقص من الصداع والغثيان عند المرضى الذين يعانون من الشقيقة. الجواب (B).
5. فيما يتعلق الـ Kava في حالات القلق، الكلمة الهامة من العبارة هي (الحادة)، حيث أن الـ Kava تمتلك تأثيرات حالة للقلق ربما تعادل تأثير الترويديانينات. و بدء تأثيرها بطيء، غالبية المرضى يستجيبون بعد 4-8 أسبوع من المعالجة. الجواب (B).
6. تحتوي الخلاصات المستخرجة من أزهار القديس جون مواد كيميائية ذات تأثير مضادة للاكتئاب. أظهرت الدراسات في الزيجاج بأن تلك المواد الكيميائية تتداخل مع عود الانقباض العصبي للوسائط العصبية الأمينية بطريقة مشابهة للأدوية التي تعمل بها مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة. الجواب (B).
7. يمتلك DHEA فائدة علاجية عند النساء المصابات بالذئبة الحمامية، بشكل مؤقت على الأقل، ويتوقع ظهور تأثيرات أندروجينية ناجمة عن تشكل التستوسترون والتي تشمل حب الشباب والشرعائية عند إعطائها للنساء ما قبل سن اليأس. قد يمتلك الـ DHEA قيمة في الداء السكري وليس البيلة السكرية، لا يعرف فيما لو أن الـ DHEA يفيد في تخلخل العظام بعد سن اليأس. ولكن النساء بعد سن اليأس مع مستويات عالية من DHEA تكون لديهن خطورة كبيرة للتعرض للسرطان وأمراض القلب. الجواب (E).
8. تستطيع الحصول على الثوم بنفسك، ولكن المركب الذي يساعد في التعب والإثارة هو الميلاتونين. الجواب (D).
9. يعتبر الـ Milk thistle غير سام بشكل ملحوظ. في الدراسة على الجرذان، وجد أنه ينقص من بداية وتفاقم سرطان الجلد. الجواب (C).

10. إن العنبر الطازج المركز من الأجزاء الهوائية من الـ *Echinacea purpurea* تبين أنه يتقصر بشكل ملحوظ أعراض الزكام الحاد ويتقصر من زمن الاستشفاء. الجواب (A).

مهارة حقلية: الأدوية ذات المصدر النباتي

إن التطبيق السريري للأدوية ذات المنشأ النباتي قد ساهمت بشكل كبير في الطب التقليدي. من هذه المركبات: atropine, aspirin, etoposide, ergotamine, ergonovine, ephedrine, digoxin, morphine, vinblastine, tubocurarine (مثل Paclitaxel) methysergide, vincristin, taxanes, scopolamine, reserpine.

الملحق ا

قائمة بأسماء الأدوية

إن القائمة التالية تشمل مجموع الأدوية الأكثر احتمالاً أن تأتي في الامتحانات، بعض منها قديم والبعض الآخر جديد تماماً. إن الوصف باختصار سوف يعطى مراجعة سريعة، يمكن استخدام هذه القائمة بطريقتين الأولى، ينطى عمود خصائص الدواء وتختبر القدرة على تذكر المعلومات حول الأدوية. منتقاة بشكل عشوائي من العمود الأيسر الثانية، تغطية العمود الأيسر ومحاولة تسمية الدواء الذي يتلام مع الخصائص الموصوفة.

المختصرات الشائعة: ANS: الجملة العصبية الذاتية، AV: شرياني وريدي، BP: ضغط دموي، CHF: قصور قلب احتشائي، CNS: الجملة العصبية المركزية، CV: الجملة القلبية الوعائية، DMARD: الدواء المضاد للمضاد للروثاني المعدل للمرضى، ECG: تخطيط قلب كهربائي، ENS: الجملة العصبية المعوية، EPS: الجملة خارج الهرمالية، GI: المعدة والأمعاء (الهضم)، HR: نظم القلب، HTN: ارتفاع ضغط شرياني، MI: احتشاء عضلة قلبية، NSAID: دواء مضاد للالتهاب غير ستيرويدي، PANS: الجملة العصبية نظيرة الودية، RA: التهاب المفاصل الروثاني، SANS: الجملة العصبية الودية، TNF: العامل المتحرر الورمي، Tox: السمية، TCA: مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة.

| اسم الدواء | الخصائص |
|---------------|---|
| Abciximab | جسم ضدي وحيد. المستمرة (Hab) لمستقبل الفيبيرين (غليكوبروتين IIIa/IIb) الموجود في الصفائح الدموية. تستعمل للوقاية بعد الراب الوعائي الإكليلي (angioplasty) وفي التلازمة الإكليلية الحادة. Eptipibane و Tirofiban يمتلكان تأثير مشابه على هذا المستقبل بنشيط متصالب للصفائح. |
| Acetaminophen | مسكن خافض للحرارة، «شيط للمسكوك أكسجين» ضعيف جداً، وليس مضاداً للالتهاب، أقل إحداثاً للاضطراب الهضمي من الأسبرين ولكنه أخطر في حال فرط جرعته. Tox: تضرر كبدي، الترياق: acetylcysteine. |
| Acetazolamid | مدر مثبط لأنزيم الأنييدراز كربونيك على مستوى الأنابيب الموح (PCT)، يحدث إدراراً لـ NaHCO_3 ، ينجم عنه تضروب البيكربونات ولذلك تأثيره ذاتي محدود. يستعمل في النزق وداء الجبال المرتفعة. Tox: شواش حسي اعتلال دماغي كبدي. |
| Acetylcholine | brinzolamid و Dorzolamid مشابهات ذات تطبيق موضعي من أجل النزق. دواء رئيس مقلد للقدرة الكولنرجية، ناقل في CNS، ENS، وجميع العقد ANS، المشايك ما بعد العقد النظيرة الودية، الألياف ما بعد العقد الودية في الغدد العرقية واللوحة المحركة في العضلات الهيكلية. |
| Acyelovir | مضاد فيروسى، يشيط تركيب الـ DNA في الحلأ البسيط (HSV) وداء المنطقة (VZV). يتطلب تفعيل بواسطة تيمدين كيناز الفيروس (مسلالات TK مقاومة عليه). Tox: تأثيرات سمية، سمية كلوية (بللورية) ولكنه لا يشيط نقي العظام. Famciclovir، penciclovir، valacyclovir مركبات مشابهة ولكن ذات أنصاف أعمار حيوية أطول. |
| Adenosine | مضاد لاضطراب النظم القلبي: غير مصنف (المجموعة V)، يعطى حقناً خلائياً فقط، يحدث فرط استقلاب في نسج القعدة الأذنية البطينية: يحصر النقل لمدة 10-15 ثانية، يستعمل في اضطراب التنظم القلبي يعود النحول المتدي Tox: هبوط ضغط شرياني وتوهج. |
| Albuterol | مقلد نموذجي لمستقبل β_2 ، الاستعمال: الهام له في الربو القصبي، Tox: تسرع قلبي، رجفان، اضطراب نظم قلبي. من الأدوية الأخرى ذات التأثير المشابه: Terbutaline، Salmeterol، metoprolol. |
| Alendronate | من مركبات Bisphosphonate المشتة للبنى العظمية وتزيد من كثافة تعمدن العظام. |

تستعمل في تخفيف العظام لدى النساء بعد من اليأس والحدوث بالسترويدات، *Tox*؛
 تتحرر مريضاً، من مركبات Bisphosphonids الأخرى (مثل pamidronate, clidronate)
 تستعمل في داء ياجيت،
 مضاد للقرس، مثبِّط لأنزيم أكرلاتين أوكسيداز، ينقص إنتاج حمض البول، يستعمل
 في النقرس وكعلاج إضافي في المعالجة الكيميائية للسرطان،
 مركب بنزوديازيني منوم، يستعمل بشكل واسع في حالات القلق، اضطفاثي في
 مجامع الهم والرهاب، وقد يمتلك تأثيرات مضادة للاكتئاب، *Tox*؛ اعتماد نفسي
 وفيزيائي، يمتلك تأثيرات تساندية مع مثبطات الجملة العصبية المركزية،
 مشابه للبروستاغلاندين E_2 (PGE₂)، تستعمل في سوء وظيفة الانتصاب،
 حال للخترة، مفعِّل للبالاسموجين التيميحي المتأشب البشري، يستعمل في احتشاء
 العضلة القلبية الحاد (ولإعادة فتح الشريان الإكليلي المسدود)، الصمامة الرئوية،
 الشبكة الدماغية، *Tox*؛ نزف،
 مدر موفر للبوتاسيوم، يحصر أقتية Na^+ في الأنبوب البولي الجامع القشري (CCT)،
Tox؛ فرط بوتاسيوم الدم،
 مضاد اضطراب نظم قلبي من المجموعة IA وIIA، واسع الطيف يحصر أقتية الصوديوم،
 البوتاسيوم والكالسيوم، ومستقبلات بيتا، ذو فعالية عالية ونصف عمر حيوي طويل جداً
 (أسابيع إلى أشهر)، *Tox*؛ ترسب بالأنسجة قصور أو فرط نشاط دوق، تليف رئوي،
 مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة (TCA)، يحصر عود النشاط النورابي نقرين والسيروتونين، *Tox*؛
 شبيه بالآترويين، هبوط ضغط انتصابي تركيز، اضطراب نظم قلبي بفرط الجرعة، تأثيرات
 تساندية مع مثبطات CNS، من TCA الأخرى doxepin, clomipramine, imipramine،
 بنسلين، ذو طيف أوسع من البنسلين G وفعالية مشابهة للأميسلين ولكن جاهزته
 الحيوية القوية أكبر، وأقل تأثيرات جانبية على الأنبوب الهضمي من الأميسلين،
 يتخصص من البنسليناز ما لم يستعمل مع Clovulanic acid، *Tox*؛ التحصن للبنسلين،
 يؤثر بشكل غير مباشر كعقلد للووي، يزيد الكاتيكولامينات المخترقة في النهايات
 العصبية، ذو تأثيرات منهية لل CNS ملحوظة، يمدد استعماله بسمية عالية، يستعمل
 في اضطراب نقص الانتباه المراقب لفرط النشاط، تحدث المعالجة قصيرة الأمد نقص
 وزن، ونوم انتباهي، *Tox*؛ نفاس، HTN، MI، واختلاجات،
 مضاد فطري، دواء بوليتي مفضل في الأخماج الفطرية الجهازية، يرتبط مع الأرجوميتول
 فيسبب اضطراب في تغذية الغشاء الخلوي الفطري، *Tox*؛ شفعيرة، حمى، هبوط ضغط
 دعوى سمية كلية (معتد على الجرعة، أقل حيوياً بالأشكال ذات الجسيمات الشحمية)،
 بنسلين، ذو طيف أوسع من البنسلين G، متخصص على البنسليناز ما لم يشترك مع
 Sulbactam، ذو فعالية مشابهة مع البنسلين G، بالإضافة لفعالية ضد الأينفريسيا
 الكروونية، المستدمية النزلية، المقلبات، الشيفلا، ذات تأثير تساندي مع
 الأيفينغليكوزيدات ضد الأتروبيكتري والليستريا، *Tox*؛ التحصن على البنسلين،
 تأثيرات غير مرغوبة ضمنية أكثر من باقي البنسلينات، اندفاع جلدي خطاطي بقمي،
 مثبط رئيسي للـ *aromatase* يستعمل في السرطانات المعتمدة على الأستروجين،
Letrozole مركب مشابه،
 دواء رئيسي في مجموعة NSAID، يثبط السيكلوكسجيناز COX2 وCOX1 بشكل
 غير عكسي، عامل فعال كمضاد للالتهابات إضافة لفعلة الخافض للحرارة والمضاد
 للالتهاب، *Tox*؛ تفرجات غشبية، تحميمي، تقيش قشبي، وانسجام بالسيالسيلات
 حاصر لمستقبلات β اضطفاثي، ذو حوالية منخفضة في الدم، تأثيرات CNS أقل،
 يستعمل في HTN (تسميات حاسرات β) الانشطافية قسماً بـ A حتى M ما ضد
 Labelolol، Carteolol، *Tox*؛ يملء قلبي، حصار AV، قصور قلبي احتقاني،
 دواء رئيسي حاصر لمستقبلات الكولرجية المومكارونية، مفعِّل بالدم، له تأثيرات
 CNS، *Tox*؛ أحمر مثل الشوليد، خفاف مثل العظم، وأعمى مثل الخفاش، وجنون مثل
 بائع القيمات، احتباس بولي، توسع حذقة، Cyclopelolate، Tropicamide، مركبات
 مضادة للموسكارين في طب العيون، ذات تأثير أقصر من الأتروبين (بضع ساعات أو
 أقل)، تسبب توسع حذقة وتشل العضلة الهدبية.

Allopurinol

Alprazolam

Alprostadil

Alteplase (rt-PA)

Amiloride

Anredarone

Amiodarone

Amoxicillin

Amphetamine

Amphotericin B

Anapicillin

Anastrozole

Aspirin

Atenolol

Atropine

| | |
|--|-----------------|
| ضاد حيوي من الماكروليدات، مشابه للاريثروميسين ولكنه ذو فعالية أقوى ضد المستدميات النزلية. كلاميديا، والعقديات، ذو نصف عمر حيوي طويل نتيجة تراكمه الفسيحي؛ إطراره بولي، <i>Tox</i> ؛ اضطراب هضمي، ولكنه لا يثبط استقلاب الدواء. مشابه لـ GABA، فعال قوياً، حال للتشنج العضلي. يعمل مستقل أو مع GABA في النخاع الشوكي. | Azithromycin |
| دواء رئيس مضاد للموسكارين مركزي التأثير من أجل داء باركنسون. <i>Tox</i> ؛ فرط التأثير المضاد للموسكارين. | Baclofen |
| مقلد موسكاريني، استروكولين مع مقاومة جيدة ضد الكولين استراز، يستعمل في استرخاء الأمعاء والمثانة. <i>Tox</i> ؛ تأثيرات موسكارينية مفرطة. الـ Carbachol هو امتر آخر، غير اصطناعي مقلد موسكاريني ونيكوتيني يستعمل من أجل الزرق. | Benzatropine |
| ذيفان سمى، ينتج من قبل <i>المطثيات الصعبة</i> ، يتداخل مع الـ Synaprobrevin فيحصر تحرر الأسيتيل كولين من حويصلات. <i>Tox</i> ؛ شلل عصبى عضلى. | Bethanechol |
| مشق أدروغني، مقلد دوباميني في CNS، يثبط تحرر البيرولاكتين. دواء بديل في بداء باركنسون وفي فرط بيرولاكتين الدم. <i>Tox</i> ؛ CNS، عسرة حركة، هبوط ضغط دموي. | Botulinum |
| من الأدوية الرئيسة المخدرة الموضعية ذات التأثير المديد. <i>Tox</i> ؛ ذو تأثيرات سمية قلبية أكبر من غالبية المخدرات الموضعية. | Bromocriptine |
| حال للقلق، دواء غير نموذجي مع مستقبلات $5HT_{1A}$ بطيء، بعد التأثير (2-1 أسبوع) بفوي تأثيرات مبطّات CNS بشكل شئيل والتي تشمل الابتاتول، إساءة استعماله مهمة. | Bupiracaine |
| دواء رئيس مثبط لأنزيم التحول الأنجيوتنسمي، يستعمل في HTN، اعتلال الكلية السكري، CHF، <i>Tox</i> ؛ فرط بوتاسيوم الدم، آذية كلوية معينة، سعال، من أدوية الـ Prils الأخرى <i>enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril</i> . | Busiprone |
| ومضاد للاختلاج، يستعمل في الاختلاجات الجزئية والمقوية الارتجاجية، يحد من آفة الصوديوم في الأغشية العصبية هو الدواء المفضل في الألم العصبي لثالث التوائم، دواء احتياطي في الاضطراب ثنائي القطب. <i>Tox</i> ؛ تثبط CNS سمية دوائية، تحريض الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء، مشوه للأجنة. | Captopril |
| حاصر أدنرجي، مؤلف من اثنان من الماكيات (isomers)، أحدهما مثبط غير اصطناعي لببتا والأخر حاصر لأنسا $1 - \alpha$ (a-). من المحتمل أنه يمتلك تأثير مضاد للكسدة يطيل مدة الحياة في الـ CHF. | Carbamazepine |
| دواء رئيس من الجيل الأول للـ سيفالوسبورين، مثبط لتكوين جدار الخلية. مبيد للجراثيم من مجموعة الببتا لاكتام فعال ضد المكورات إيجابية الغرام، <i>يشيريسيا الكولونية</i> ، <i>كليبسيلا الرئوية</i> ولكنه لا يصل لـ CSF. <i>Tox</i> ؛ تفاعلات تحسسية، تحسس متصالب مع البنسلين. | Carvedilol |
| سيفالوسبورين من الجيل الثاني، فعال ضد طيف واسع من الجراثيم سلبية الغرام فيها اللاهوائيات (المصونيات الهشة). لا يصل لـ CNS. Cefotefam مركب مشابه. | Cefazolin |
| سيفالوسبورين من الجيل الثالث، فعال ضد العديد من الجراثيم بما فيها المكورات الرئوية والمكورات البنية (الدواء المفضل)، والعصيات سلبية الغرام. يصل لـ CNS ويستعمل في التهاب السحايا الجرثومي الـ Cefazidime و Cefotaxime من السيفالوسبورينات الأخرى الجيل الثالث. | Cefoxitin |
| مثبط اصطناعي لـ COX-2، يؤثر بشكل رئيس في الأنزيمات الخلوية المسؤولة على الالتهاب، يستعمل في التهاب المفاصل الروماتوي والاضطرابات الالتهابية الأخرى. <i>Tox</i> ؛ سمية لـ GI، ولكن أقل من الأسبرين وياقي NSAIDS. Refecoxib مركب مشابه. | Ceftriaxon |
| ضاد حيوي، واسع الطيف، يثبط تركيب البروتين (SOS)، استعماله محدود كدواء احتياطي من أجل التهاب السحايا الجرثومي، الأخماج الناجمة عن اللاهوائيات، المالمونيات. <i>Tox</i> ؛ تثبيط نقي عظم غير عكوس، فقر دم لا مصنع، متلازمة الطفل الرمادي. | Cefuroxime |
| مضاد للملاريا، مبيد للطفيليات الدموية يستعمل في المعالجة والتثبيط الكيميائي <i>للعصريات المنجلية</i> المتخصصة عليه. يرتبط مع الـ hemin مسبباً سوء وظيفة أغشية الخلية. تجم المقاومة عليه نتيجة خروج الدواء بواسطة مضخة الفليكوبروتين. <i>Tox</i> ؛ | Chloramphenicol |
| | Chloroquine |

| | |
|---|------------------|
| اضطراب عصبي وانخفاض جلدي بالجرعات المنخفضة بينما تحدث الجرعات العالية اعتلال أعصاب محيطي. آفات جلدية، ضعف سمعي وبصري، سمية قلبية شبيهة بالكينين، دواء رئيس مضاد للهستامين حاصر H_1 من الجيل الأول. Tox : تركيز خفيف، تأثير قليل كمسبب للبريكاتين. | Chlorpheniramine |
| دواء فينوتيازيني مضاد للتشنج، يحصر غالبية مستقبلات الدوبامين في CNS . Tox : شبيه بالأتروبين، سوء وظيفة Eps ، فرط بروتاكتين الدم، هبوط ضغط انتصابي، تركيز، اختلاجات (فرط الجرعة)، تأثيرات تساندية مع مثبطات CNS الأخرى. | Chlorpromazine |
| دواء رئيس حاصر H_2 ، يستعمل في الداء القرصي الحمضي. Tox : يبطئ الامتصاص الكبدى للغذاء، ذو تأثيرات مضادة للأندروجين، مشابهات أقل سمية: $nizatidine$, $famotidine$, $ranitidine$. | Gimetidine |
| صاد حيوي من الفلوروكينولونات، مبيد للجراثيم مثبط للتوبوايزوميراز، فعال ضد <i>الايشرشيا الكوليرية المستدمية النزلية</i> ، <i>كاميوبلاكتر انتروباكتر</i> ، <i>العصيات الزرق</i> ، <i>الشيغلا</i> - Tox : سوء وظيفة CNS ، اضطراب GI ، حجم إضافي، سوء وظيفة الكولاجين (تضادي استعماله عند الأطفال والنساء الحوامل). <i>التد/خللات</i> : يبطئ استقلاب الكافئين، التوفيللين والورفارين. | Ciprofloxacin |
| مضاد للسرطان من العوامل المؤلفة الحاوية على $Platinum II$ ، يستعمل في الأورام الصلبة (مثل الخصيتين والبرثة). Tox : سمية عصبية وسمية كلوية. Al <i>Carboplatin</i> مركب مشابه. | Cisplatin |
| صاد حيوي من البكتيروكسيد، مثبط لنمو الجراثيم مثبط لتكوين البروتين ($50S$). فعال ضد المكوّنات إيجابية الغرام، <i>العصائيات الهشة</i> Tox : اضطراب هضمي، التهاب كولون غشائي كاذب. | Clindamycin |
| مقلد جزئي للأستروجين، تركيبى يستعمل في العقم يعرض على الإباضة، قد يسبب تعدد الولادات. | Clomiphene |
| مقلد α_1 يؤثر مركزياً فينقص من التهيّجات الصادرة من $SANS$ ، يخفّض الضغط الدموي، يستعمل في HTN وحالات الاعتماد الدوائي. Tox : تركيز خفيف، توقّفه المفاجئ يؤدي لظاهرة ارتداد ارتفاع الضغط الشرياني. | Clonidine |
| مضاد نفاثي غير نموذجي، ألفته قليلة تجاه مستقبلات D_2 الدوبامينية، وهو ذو ألفة عالية تجاه مستقبلات $5-HT_{2A}$ تأثيرات غير المرغوبة خارج الهرمية أقل من باقي مضادات النفاث. Tox : تأثيرات ANS ، نقص الحبيبات (غير متواترة ولكنها شائعة). | Clozapine |
| مقلد ودي غير مباشر التأثير، يحصر عود التضايق الأمين في النهايات العصبية، مخدر موضعي (نوع أمستري)، منه هام للـ CNS ، شمع يؤهب لإساءة استعماله والاعتماد بتسمية عالية. Tox : نفاث، اضطراب نظم قلبي، اختلاجات. | Cocaine |
| مثبط للألانيب الدقيقة، ينقص حركية ويلمعة Al $WbCs$ في الفاصل الانتهازية المتبهة بالقرص. يفيد في القرص الحاد. Tox : هضمية (غالباً شديدة)، آذية كبدية وكلوية. | Colchicine |
| مضاد للتشنج الرومي، مثبط للمناعة، عامل مؤكّل غير نوعي للحلقة الخلوية. Tox : شاقق أشعار، اضطراب هضمي، التهاب مائة نزفي (يستعمل $mesa$)، مثبط لنقي العظام. | Cyclophosphamide |
| مثبط للمناعة، صاد حيوي، يبطئ تركيب الانترلوكنات والآنترفيرون غاما، يبطئ تفعيل الخلية التائية. Tox : سمية كلوية (محددة بالجرعة) شعراتية، ارتفاع ضغط شرياني، اختلاجات (فرط الجرعة)، ليس مثبط لنقي العظام. | Cyclosporine |
| مستحضرات تتج بتقنية ناسب Al $aldestaukin$ $IL-2$ يستعمل في سرطان الكلية). <i>الاريتروپويتين</i> alk $epoetin$: يستعمل في فقر الدم). $G-CSF$ $filgrastim$ (الكلية). يستعمل في نقص العدلات). ألفا <i>آنترفيرون</i> (يستعمل في التهاب الكبد B و C والسرطان). <i>آنترفيرون بيتا</i> (يستعمل في التصلب المتعدد). غاما <i>آنترفيرون</i> (يستعمل في نقص الصفائح). <i>thrombopoietin</i> (يستعمل في نقص الصفائح) $G-CSF$ $sargramostin$ (يستعمل في نقص العدلات). | Cytokines |

| | |
|------------------|--|
| Dantrolene | مرخي عضلي، يحصر تحرر Ca^{2+} من الشبكة الهيولية في العضلات الهيكلية. يستعمل في التشنج العضلي (الشلل الدماغي، التصلب المديد، أدبيات النخاع)، والمعالجة الإسعافية لفرط الحرارة الخبيث. |
| Desmopressin | مشابه لـ ADH، اصطناعي لمستقبلات V_2 . يستعمل في البيلة النخاعية النخاعية ويزيد العامل الثامن في الاضطرابات النزفية. |
| Dexamethasone | ستيرويد قشري سكري، قوي جداً، طويل مدة التأثير. لا يمتلك فعالية معدنية قشرية الستيمايزون مشابه، والتركيب سينولون نصف عمره أقصر. |
| Diazepam | دواء بنزوديازيني رئيس، يرتبط مع مستقبلات BZ على مستقبل الـ $GABA_A$ المرتبط بقتلة الكلور الشاردية، يسهل التأثيرات المثبطة لـ GABA من خلال إزدياد تواتر فتح القناة. استعماله: حالات القلق، نزع سمية الأيثانول، التشنج العضلي الحالات الصرعية، Tox : اعتماد، تأثيرات تصاندية مع باقي مثبطات CNS. |
| Didanosine (ddI) | مضاد فيروسسي، مثبط نيكليوزيدي لأنزيم التماسخ المعكوس في HIV (NRTI). يستعمل مع الأنظمة العلاجية. Tox : اعتلال أعصاب محيطي، التهاب بنكرياس، من NRTI الأخرى: Lamivudine (3TC) Stavudine (d4T) Zalcitabine (ddC)، والدوار الرئيسي Zidovudine (انظر أدناه). |
| Digoxin | غليكوزيد قلبي، دواء ذو تأثير إيجابي في تقلص العضلة القلبية يستعمل من أجل قصور القلب الاحتقاني (CHF). نصف عمره 40 ساعة، إطراحه بولي، يثبط Na^+/K^+ ATPase، أيضاً يمتلك تأثير نظير ودي قلبي. Tox : اضطراب نظم قلبي ناجم عن فرط تحميل الكالسيوم، قلق وعدم راحة هضمية. $Digitoxin$: نصف عمره 168 ساعة، بطرح في الصفراء (جزئياً مثل الأيجوكسين). |
| Diloxanide | مضاد للأوالي، يستعمل كعلاج مفرط في الداء الأميبي المعوي اللاعراضي ويستعمل الميترونيدازول في الأشكال الخفيفة إلى المتوسطة من المرض. |
| Diphenhydramine | دواء رئيس مضاد هستاميني حاصر لـ H_1 ، يستعمل في حمى الحلف، داء الحركة، سوء الحركة، Tox : مضاد موسكاريني، حاصر لألثا الأورنجرى، مركن. |
| Dopamine | ناقل عصبي ودواء مقلد على مستوى المستقبلات الدوبامينية، يستعمل في الصدمة ليزيد من الجيب النبوي الكلوي (جرعة منخفضة) وله تأثير إيجابي على تقلص العضلة القلبية (جرعة متوسطة). |
| Doxorubicin | مضاد للتشويش الورمي، أنتراسيكليك غير نوعي للحلقة الخلوية، يتدخل في الأمتس الزوجية مؤدياً إلى اضطراب وظائف الـ DNA، يثبط التيوبازوميران، ويشتمل جنور سلامة للخلية. Tox : قلبية (هكر بالـ dextrazoxane)، مثبط لنقى العظام، $Damorphacin$ مشابه له. |
| Doxycycline | صاد حيوي من مجموع التتراسيكلين، يثبط تركيب البروتيني (30S)، أكثر فعالية من باقي التتراسيكلين ضد الكلاميديا وداء لايم، بشكل غير مشابه لباقي التتراسيكلينات فهو يطرح عن طريق البراز. Tox : انظر التتراسيكلين. |
| Echthiophate | مثبط كولرين استراز فوسفوري عضوي، أقل انحلالاً بالنسب من باقي مركبات الفوسفور العضوية، يستعمل موضعياً في الزرق. |
| Edrophonium | مثبط كولرين استراز، قصير مدة التأثير جداً (15 دقيقة). يستعمل في تشخيص الوهن العضلي لتعريف وتمييز نوب الوهن العضلي من النوب الكوليريجي. |
| Efavirenz | مثبط غير نيكليوزيدي لأنزيم التماسخ المعكوس (NNRTI). يستعمل في الأنظمة المشاركة من أجل الإيدز. Tox : اندفاع جلدي، تأثيرات CNS، NNRTIs الأخرى تشمل: nevirapine و delavirdine. |
| Enoxaparin | هيبارين ذو وزن جزيئي منخفض (LMWH). تأثيره الرئيس كمضاد للعامل العاشر (X)، واختصار ePTT غير موشوق. تشمل المنتجات الشبيهة بالـ LMWH: danaparoid، Δ toxaparin، اقترف. |
| Etacaponil | مثبط لـ COMT، يمتد دخول الميفنودوبا إلى أعصاب CNS، يستعمل كعلاج مساعد في داء باركنسون. Tox : يضاف تأثير الميفنودوبا. Tolcaponil: مشابه له في تأثيره ويستعمل ولكنه ذو سمية كبدية. |
| Ephedrine | مقلد ودي غير مباشر التأثير، مشابه للأمفيتامين ولكنه أقل تهيئاً لـ CNS، ذو تأثير أكبر على العضلات المصماء. موجود في الثبات (مثل Ma-huang). Tox : ارتفاع ضغط شرياني سكتة دماغية واحتشاء عضلة قلبية. |

| | |
|---|------------------|
| دواء رئيس مقصد للمستقبلات الأدرينية منتج من لب الكتل وبعض الأعصاب العصبية المركزية، ذو ألفة تجاه جميع مستقبلات ألفا وبيتا، يستعمل في الربو القصبي، وكعقيد للتوازن الدعوي وعلاجي مشترك في التخدير الوطسي. هو العلاج المفضل في الشاق، <i>Tox</i> : تسرع قلبي، ارتفاع ضغط شرياني، احتشاء قلبي، وذمة رئة، ونزف. | Epinephrine |
| <i>Ergonovine</i> ، يطيل من تقلص العضلة الرحمية. يستعمل في النزوف ما بعد الولادة (الخلاص) وفي الشقيقة بسبب الـ <i>Ergotamine</i> تقبض وعائي دعوي مديد، تقلص رحمي، يستعمل في الشقيقة، <i>Tox</i> : تشنج وعائي (يما في ذلك الأوعية الإكليلية). | Ergore alkaloids |
| مضاد حيوي مكاروليدي، مثبط لنمو الجراثيم، يثبط تركيب البروتين (<i>SOS</i>)، فعاليتها تشمل المكورات إيجابية الغرام والعصيات إيجابية الغرام، <i>المتفطرات الرئوية</i> ، <i>اللوجينلا الرئوية</i> ، <i>والكلاميديا التارخومية</i> ، <i>Tox</i> : يرقاني وكودي صفراوي (تصادي الـ <i>estolate</i> خلال الحمل)، يثبط الاثرويمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء، يتداخل مع <i>warfarin</i> و <i>theophylline</i> ، <i>cisapride</i> | Erythromycin |
| DMARD: بروتين مندمج متأشب يرتبط بالـ <i>TNF</i> ، يمتلك الـ <i>Infliximab</i> (إنظر تحت غلوان <i>Mabs</i>) آلية تأثير مشابهة، فعال بالحقن في <i>RA</i> ومن المحتمل في الأمراض الالتهابية الشديدة الأخرى <i>Tox</i> : تتفاعل مكان الحقن يشمل الأحمرية، حكة، وتورم، واحتمال ازدياد نسبة الإنتان. | Etanercept |
| مدموم مركب، تشمل تأثيراته الحادة ضعف المحاكمة، هزع، فقدان الوعي، توسع وعائي وتثبط قلبي وعائي وتنفسي. الاستعمال المزمع يؤدي إلى الاعتماد وسوء وظيفة العديد من الأجهزة في العضوية. لاحظ: الحركات الإطراحية من التمتع صفر. | Ethanol |
| مضاد اختلاج، يستعمل في صرع الفبوية، قد يحد من قناع الكالسيوم نموذج (T) في الاعتصاب الهادية، <i>Tox</i> : اضطراب حتمية أمن أثناء الحمل. | Ethosuximide |
| مقلد لمستقبل الدوبامين. اصطناعي <i>D₂</i> ، يستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني الإسعافي حيث يخفض الـ <i>BP</i> . | Fenoldopam |
| مثبط ستروئيد لـ <i>5-α reductase</i> يثبط تركيب ذيهيدروسترون. يستعمل في فرط تصنع البروستات السليم وفي الصلع الذكري. | Finasteride |
| دواء رئيس مضاد لاضطراب النظم القلبي المجموعة <i>IC</i> ، يستعمل في داء القلب البطيني واضطراب النظم الأذيني المتصاري في متلازمة وولف - باركنسون وايت، <i>Tox</i> : يحدث اضطراب نظم قلبي ونبه <i>CNS</i> . | Flecainide |
| مضاد فطري اميدازولي، يثبط تركيب الارغوستيرول، يستعمل في داء المبيضات الفوسية والمهبلي، في الفطار البرعمي الكرواني وفي الوقاية والمعالجة في التهاب السحايا الفطري. شبه تأثيراته غير المرفوعة الكيتوكونازول (انظر أدناه)، ولكن أقل شدة. | Fluconazole |
| ستروئيد قشري مركبي، ذو فعالية عالية قشرية معدنية ومتوسطة قشرية مخبرية. ذو مدة تأثير محدودة | Fludrocortisone |
| معاكس لمستقبل البنزوديازيبين، يستعمل لمعاكسة التأثيرات المثبطة لـ <i>CNS</i> للبنزوديازيبينات. | Flumazenil |
| مضاد للتشمؤ الورمي، مضاد لاستقلاب، البيريميدين (نوعي للطفلة الطولية)، بسبب موت الخلية تنقص التئمين (<i>thymine-less</i>)، يستعمل بشكل رئيسي في الأورام الصلبة والمطحية، <i>Tox</i> : اضطراب هضمي وتثبط لنس العظام. | Fluorouracil |
| مضاد اكتئاب: مثبط لعود التقاط السيروتونين اصطناعي (<i>SSRI</i>)، أقل تأثيرات غير مرفوعة على الـ <i>ANS</i> وأقل سمية قلبية من ثلاثيات الحلقة، <i>Tox</i> : مثبه لـ <i>CNS</i> ، سوء لوظيفة الجنسية، اختلاجات بشرط الجرعة متلازمة السيروتونين، مركبات <i>SSRI</i> الأخرى: <i>sertraline</i> ، <i>paroxetine</i> ، <i>Citalopram</i> . | Fluoxetine |
| معاكس لمستقبل الأندروجين، يستعمل في كارسينوما البروستات. | Flutamide |
| مضاد فيروس، فعال ضد فيروسات الحاد البسيط (<i>CMV</i>) و <i>HSV</i> بما فيها سلالات (<i>TK</i>) ليست مضاد للاستقلاب لا يتعمل، <i>Tox</i> : اضطراب شارد، سمية كلوية اختلاجات بالجرعات الكبيرة. | Foscarnet |
| دواء رئيس من مدرات الفروية، يحصر التناقل <i>Na⁺/K⁺/2Cl⁻</i> في القسم المساعد الشفون (<i>TAL</i>)، ذو فعالية عالية، يستعمل في وذمة الرئة الحادة، الحالات الوذمية الممندة، فرط كالسيوم الدم، والـ <i>HTN</i> ، <i>Tox</i> : سمية أذنية، فقدان <i>K⁺</i> ، نقص الحجم، ازدياد | Furosemide |

| | | |
|--|--|---------------------|
| | حمض البول بالدم، حمض الأيتاكريك مركب مشابه ولكن يمتلك فعالية أقل على حمض البول. | Gabapentin |
| | مضاد اختلاجي، مشابه بنويو لا GABA يسهل تأثيراتها المثبطة لا CNS، يستعمل في الصرع الجزئي والألم العصبي المنشأ وفي الاضطراب شائي القطب ، تركيز، اضطراب حركة. من أجل الأدوية الأخرى المضادة للصرع انظر الفصل 24. | Tax: |
| | مضاد فيروسسي، فعال ضد فيروسات الحلأ البسيط (CMV و HSV)، من أجل CMV يتطلب تقطيعه الحيوي عن طريق فوسفوترانسفيراز الفيروس . Tax: تثبيط نقي عظام، سمية كبدية، وسمية عصبية. | Ganciclovir |
| | خافض لشحوم الدم، ينه الليبوبروتين ليماز في الخلايا البطانية والأنسجة المحيطة. يستعمل في فرط الشحوم الثلاثية وفرط الشحوم الثلاثي المختلط مع فرط الكوليسترول، Tax: اضطراب هضمي، تحصي صفراوي واندهاعات جلدية. | Gemfibrozil |
| | دواء رئيس أمونوغلوذيني، مبيد للجراثيم يثبط تركيب البروتين (30s) ، فعال ضد الجراثيم موجبة الغرام الكلية. يمتلك نافذة علاجية ضيقة، يتصلب نفس جرعة في حال قصور الكلوية. Tax: سوء وظيفة كلوية، سمية أذنعية، سمية واحدة يومياً منه فعالة (تأثير متأخر للعقاد الحيوي) وأقل سمية. Tobramycin, Amikacin مركبات مشابهة. | Gentamycin |
| | خافض سكر الدم فعوي، من الجيل الثاني من مركبات السلفونيل يوريا، قوي جداً. يصهر الفيتا اليوتاسيوم الشاذرة في خلايا بيتا البنكرياسية، فيسبب زوال استقطاب وتحرر الأنسولين، Tax: هبوط سكر الدم، زيادة وزن، ادوية مشابهة: glyburide ومركبات سلفونيل يوريا القديمة (انظر ال Tolbutamide) | Glipizide |
| | هرمون مفرد من خلايا A البنكرياسية. يزيد سكر الدم عن طريق ازدياد cAMP. يستعمل في هبوط سكر الدم وهو الترياق في حال فرط جراحة حاصرات بيتا، خاضراً ما بعد عقدي للأعصاب الوذي، يدخل التهابة العنصية عن طريق الانقماش وتعاكس تأثيراته بالت TCAs والتوكولاين، Tax: هبوط ضغط انتصابي شديد، سوء وظيفة جنسية. | Glucagon |
| | فروتيرنون مضاد للقشاح، يحصر المستقبلات الميالوماتية D ₂ المعالجة، Tax: سوء وظيفة EPS ملحوظة، فرط بولاكيتين الدم، تأثيراته، غير المرجوة على ANS أقل من الفينوثازينات، دوار رئيس مخدر عام، هيروكوربون هايدروجني استنشافي، Tax: مثبت قلبي وعائتي وتنقسم، ويرخي الألياف العضلية الهيكلية والمساواة تناقص استعماله بسبب التحسس القلبي تجاه الكاتيكاينولات وحديث (نادار) لالتهاب الكبد. | Guanethidine |
| | مضاد تشنج جزئي، ملمبر كبير ذو فعالية مضادة للعالام الماشع ومضاد للترومين، ذو بدء تأثير سريع، وهو مضاد تكثر في الحياة والزجاج. الترياق هو Protamine، انظر أيضاً Enoxaparin. | Haloperidol |
| | خافض ضغط شرطي، موسع وعائتي شرطي، فعال عن طريق الفم، يستعمل في CHF، HTN، تسرع قلبي، احتباس ماء والأملاح متلازمة شبهة بالذهنية. | Halothane |
| | دواء تياريدي مدر للبول يؤثر على الأنبوب الموخرج البعيد (DCT) تحصر الناقل Na ⁺ /Cl ⁻ يستعمل في HTN و CHF، والتحصي الكلوي، Tax: سلناميدية، تزيد من شعوم الدم وحمض البول والفلبوز، وتؤدي لضيق اليوتاسيوم. | Heparin |
| | DMARD: ينقض الجذب الكيميائي للكريات البيض، يثبت الجسيمات الحالة، ويلتشد التجذور الحرة، Tax: سمية أذنعية، اعتلال عضلي، اعتلال عصبي، DMARD الأخرى: الميتورتكات، برونيروزل، سفنا سالازين، وأملاح الذهب، النيسلامين. | Hydralazine |
| | صاد حيوي Carbacenem فعال ضد العديد من الجراثيم الهوائية، واللهاوائية، بما فيها المتعضيات المنتجة للبنتسليناز، مبيد للجراثيم مثبط لتكوين جدار الخلية. يستعمل Cilanastatin (التي تثبط الاستقلاب بواسطة ديهوروبيتايداز الكلوي). Tax: تحساسية (تحسن متواصل مع البنتسلين). اختلافات (بفرط الجرعة)، Meropenem هو مركب مشابه ولكن لا يحتاج إلى cilanastatin. | Hydrochlorothiazide |
| | مضاد فيروسسي، يثبط پروتايز HIV (PI) يستعمل كمركب مشارك في أنظمة معالجة الإيدز. Tax: قشر دم، تحصي كلوي، اضطراب اشتراكي، يثبط P450 المستقلة للدواء، من مثبطات PIS الأخرى zalcitavir، didanosine، ddC، ddI، ddT، efavirenz، emtricitabine، lamivudine، nelfinavir، nevirapine، ritonavir، saquinavir، stavudine، tenofovir، zalcitavir، zidovudine. | Imipenem |
| | | Indinavir |

| | |
|---|---------------|
| دواء مضاد للالتهاب غير ستيرويدي، قوي جداً، يحتشد به عادة للالتهاب الحاد (التقرص الحاد مثلاً)، وليس المزمن، بقاء النقاة الشريانية عند الوليد: GI ، Tox (نزوف)، أذية كلوية. من $NSAIDs$: الأسبرين، إيبيروفين، كيتوولان، نابروكسين، وبيروكسيكام. | Indomethacin |
| عامل مضاد للموسكارين، أولاً من أجل الربو القصبي، لبدء الربو الانسدادي المزمن-موسع قصبي جيد عند 20-30٪ من المرضى. ليس فعال مثل مقلدات β_2 : Tox ، خفاف هم. | Ipratropium |
| مضاد للمفطورات، دواء رئيسي في المشاركة العلاجية للسلس، يستعمل كملاح وحيد مفرد في الوقاية، تصفويته استقلابية عن طريق N . أسيتيل ترانسفيراز (متغايرة وراثياً)، Tox : سمية كبدية (معتمدة على العمر)، اعتلال أخصاب محيطي (يماكن بالبيرويدوكسين)، انحلال دم (عند مرضى $G6PD$). | Isoniazid |
| منه لمستقبل β_1 و β_2 الكانتيكولاميني، موسع قصبي، يسبب دائماً تسرع قلبي بسبب دائماً تسرع قلبي بسبب تأثيراته المباشرة والانعكاسية التي تزيد من HR . | Isoproterenol |
| مضاد للديدان، الدواء المفضل في كلابة النتب، وفي أخماج الديدان الخيطية، تتركز من التالفة العصبية بتوسط الـ $GABA$ في الديدان الممسودة، ولكنها لا تصل إلى CNS عند الإنسان، Tox : في داء كلابية النتب تسبب صداع، حمى، هبوط ضغط، ألم مفصلي. | Ivermectin |
| دواء مضاد فطري من مجموعة $Azole$ ، فعال جهازياً، يشترك تركيب الأوفوسيترون، يستعمل في المبيضات البيض، داء الفطور الجلدية، والقطرات الجهازية غير المهددة للحياة، Tox : سوء وظيفة كبدية، يشترك تركيب السترونيد و $PM50$ المعتمدة على استقلاب الدواء. | Ketoconazole |
| حاصر α ، وغير منطفاقي حاصر β ، يستعمل في HTN و CHF : Tox ، حصار أذيني بطنى، هبوط ضغط دموي. | Labetalol |
| $DMARD$: هو مثبط للدهيدروجيناز $dihydroorotate$ حيث يوقف تكاثر الخلية التائية، يستعمل شويماً في RA : Tox : إسهال يزيد الأثريمات الكبدية. | Lefunomide |
| مشابه لـ $GnRH$: يثبت تركيب، يستعمل في المعالجة المتقطعة $Pulse$ therapy لتبنيه تركيب المسترئيدات القلبية (الغض)، يستعمل بشكل متواصل أو $depo$ معالجة تغذوية لإيقاف تركيب المسترئيدات، خاصة في كارسينوما البروستات والاندوميتريوز. | Leuprolide |
| طليخة دويامين، يستعمل في داء باركنسون، عادة مشتركاً مع $Carbidopa$ (مثبط محيطي لاستقلاب الدويامين)، Tox : عسرة حركة، هبوط ضغط شرياني، ضاعرة الفتح والإغلاق، تبدلات سلوكية. | Levodopa |
| محدد موضعي، دواء أميدي ذو فترة تأثير متوسطة، ذو اصطناعية عالية باستعماله كمضاد لاضطراب النظم القلبي من المجموعة IB ، يستعمل من أجل الحصار العصبي بما بعد احتشاء العضلة القلبية الإقفاري اضطراب النظم البطينية، Tox : تبنيه CNS يشبه $Mexiletine$ الليدوكائين وهو فعال شويماً. | Lidocaine |
| صاد حيوي (دواء من $oxazolidinone$)، يرتبط بما تحت الوحدة الريبوزمية $50S$ لثبط تركيب البروتين الجرثومي، يستعمل في معالجة المتعضيات الإيجابية الغرام، مقاومة على الأدوية بما فيها سلالات $MRSA$ و VRE . | Linezolid |
| دواء مضاد للموس، المفضل في النفوس واضطرابات العبدان ثنائية القطب، ويحصر عود دوران الفوسفاتيديل انوزيتول جملة الرسائل الثاني، Tox : رجفان، بيلة قهقهة، لظاهرة، جدره درقية، اختلاجات (يفقد الجرعة)، مشوه للالجنة (شبهات ابشتاين). | Lithium |
| مضاد هستامين H_1 من الجيل الثاني، يستعمل في حمى الطف: Tox : أقل تركباً من الجيل الأول من مضادات الهستامين، ليس له تأثيرات ANS . أدوية أخرى: $Cetirizine$ و $fexofenadine$. | Loratadine |
| دواء حاصر لمستقبل AT_1 انجيينانسين، يستعمل في HTN . تأثيراته وبسببه مشابهة لمثبطات ACE ولكن أقل إحداثاً للمعال، من حاصرات AT_1 الأخرى $valsartan$ و $Candesartan$. | Losartan |
| خافض شحوم الدم مثبط لأنزيم $HMG-CoA$ ريدكتاز، يؤثر في الكبد منقحاً تركيب الكوليسترول، من الـ $Statins$ الأخرى، $Simvastatin$ ، $pravastatin$ ، $fluvastatin$. | Lovastatin |
| Tox : أذية كبدية (ارتفاع الخماثر)، أذية عضلية. | |

| | |
|---------------|---|
| MAbs | أضداد وحيدة المستعمرة تشمل abciximab (انظر أعلام)، dactizumab (خاصر مستقبلات IL-2) يستعمل في زرع الكلية infliximab (يرتبط مع TNF . يستعمل في RA وداء كرون)، Palivizumab (يستعمل في RSV)، rituximab (يستعمل في لمفوما لاهودجكين)، وabastuzumab (يستعمل في سرطان الثدي مع مستقبلات HER2/neu). |
| Malathion | مثبط كولين استرأز مبيد حشري فوسفوري عضوي، طليعة دواء يتحول إلى malaoxon. أقل سمية عند الثدييات والطيور بسبب استقلابه إلى منتجات غير فعالة. |
| Mebendazole | مضاد للديدان، دواء هام في الديدان اللبوسية والديدان السوطية، تثبط تركيب الأنابيب الدقيقة والتشاط الفلوكوز في الديدان المعسودة. Tox: اضطراب هضمي، الحذر عند الحامل. |
| Mefloquine | Thiabendazole, Ailendazole من المركبات المشابهة المضادة للديدان. مضاد للملاريا آلية تأثيره غير معروفة. يستعمل في الوقاية والعلاج في الملاريا المقاومة على الكلوروكين. Tox: اضطراب هضمي، دوام، اختلاجات، غرط الجرعة. |
| Meperidine | مسكن أفيوني، تركيبه معادل لفعالية المورفين ولكن ذو جاهزية قموية. وهو مقلد قوي على المستقبلات الأفيونية (mu). يحصر المستقبلات الموسكارينية. Tox: انظر المورفين، يتراكم النورمبيرينين وقد يسبب اختلاجات. |
| Mestranol | استروجين تركيب، يستعمل في العديد من موانع الحمل الفموية. |
| Metformin | مركب بيغوانيد. خافض سكر الدم فموي، يعدل سكر الدم ولا يحصر الأنسولين من خلايا بيتا الإنكرياسية، تشمل آلياته المحتملة نقص استعدادات السكر الكبدية وتثبيته حل الفلوكوز. ذو تأثير قليل كخافض لسكر الدم وزيادة الوزن Tox: اضطراب هضمي، احضاض لبنى نادر. |
| Metbadone | مسكن إفيوني، مقلد تركيبه مستقبلات (mu). يعادل المورفين في فعاليته ولكنه ذو جاهزية حيوية قموية ونصف عمر حيوي أطول. يستعمل كمسكن وتثبيط أعراض السحب، وفي برامج الصيانة. Tox: انظر المورفين. |
| Methotrexate | مضاد للتشنج الورمي، مثبط للمناعة، دواء نوعي للحلقة الخلوية حيث يثبط ديهيدروفولات رينكتاز. يتطلب أنقاص جرعته عند مرضى قصور الكلية. Tox: اضطراب هضمي، تثبيط نقي عظام، بهلة بلورية، يستعمل leukovorin لإتقاص السمية. |
| Methylidopa | خافض لضغط الشرياني، طليعة دواء للتورابي نقرين، مقلد فعال لمستقبل α في CNS. ينقص سيالات SANS من المراكز المحرك الوعائي. Tox: تركيز وإيجابية اختبار كومبس، انحلال دم. |
| Methysergide | مركب أرغوتي فلويدي نصف تركيبه، يستعمل في الوقاية من الشقيقة. Tox: تليف خلف البريتوان وتحت الشفاف القلبي. |
| Metronidazole | صاد حيوي مضاد للأوالي، الدواء المفضل في داء الأميبا خارج اللعنة وداء المشعرات، فعال ضد الجراثيم اللاهوائية، بما فيها المصوتنيات الهشة وفي التهاب الكولون الحداث بالصادات الناتج من الطفيليات الضعيفة. Tox: اعتلال أعصاب محيطي، اضطراب هضمي، عدم تحمل الأيثانول، تأثير يولد للطفرة. |
| Mifepriston | معاكس لمستقبل البروجسترون ومستقبل الاسترويدات القشري السكري. معجيش اصطناعي، مضاد للتشنج الورمي. |
| Minoxidil | خافض ضغط شرياني، طليعة دواء للمينوكسيديل سلفات، ذو فعالية عالية كموسع وعائي شرياني. يستعمل في HTN. يطبق موضعيا في الصلع. Tox: تسرع قلبي، احتباس ماء وأملاح، انصباب نامور. |
| Misoprostol | مشتق من PGE1، بروستاغلاندين فعال فموي يستعمل في قرحات GI المتسببة عن NSAIDs: إسهال |
| Morphine | دواء مسكن إفيوني، مقلد قوي لمستقبل mu. ذو جاهزية حيوية منخفضة. Tox: إصمك، إقياء، تركيز، تثبيط تنفسي، تقبض صدمة، واحتباس بولي، قد يكون التحمل متعظنا، ذو قدرة كبرة على إحداث الاعتماد النفسي والفيزيائي تأثيرات تسادية مع الميثمات الأخرى لا CNS. |

| | |
|----------------|---|
| Nafcillin | بنسلين مقاوم على البنسليناز، يستعمل في أخماج العقودية المعروفة أو المشتبهة، ليس فحشاً في MRSA، Tox: التحسس للبنسلين، أدوية أخرى بنفس المجموعة: cloxacillin, oxacillin, dicloxacillin |
| Nalbuphine | إفيون، ممكن مختلط مقلد معاكس حيث يفعل مستقبلات Kappa ويحصر بشكل ضعيف مستقبلات mu، ممكن فحش، ولكن إساءة استعماله منخفضة وأقل تثبيطاً للجهاز التنفسي من غالية المسكنات الأفيونية. Pentazocine هو مركب مشابه ولكن أقل فعالية كمسكن. |
| Naloxone | معاكس لمستقبل mu الإفيوني، يستعمل لمعاكسة التأثيرات المشلطة للمسكنات الأفيونية (فرط الجرعة عندما تستعمل في التخدير). Naltrexone (فحش فموي) مركب مشابه، يستعمل في حالات الاعتماد على الأيثانول. |
| Neostigmine | دواء منظم للكولين استراز، مركب رباغي الأزوت carbamate مع تأثير CNS قليلة، Tox: زيادة التأثيرات المقلدة للكولين. Pyridostigmine مركب مشابه. |
| Niacin | خافض شحوم الدم، ينقص تحرر VLDL من الكبد إلى الدوران. Tox: توهج، حكة، سوء وتلفئة كبدية. |
| Nifedipine | دواء حاصر لأقنية الكالسيوم من مجموعة الديهيدروبيريدين، ذو اصطفاائية وعائية (أقل تثبيطاً للقلب من الفلورامين والديلتيازيم). يستعمل في الخناق HTN. Tox: إمساك، صداع، ضخامة لثة، تسرع قلبي اضطراب نظم قلبي (تقادي الأشكال سريعة بدء التأثير). تشمل العوامل الأخرى في هذه المجموعة: Amlodipine (مستعمل في CHF) nimodipine (مستعمل في نزف تحت العنكبوت) nicardipine. |
| Nitric oxide | مركب داخلي المنشأ موسع للأوعية يتحرر من البطانة الوعائية، وسيط عصبي. يتوسط توسيع الأوعية بتأثير الاستيل كولين، الهستامين والهيدرازين. تستخدم المستقبل الفعال من nitrate و nitroprusside في خناق الصدر. وتستخدم كموسع رئوي عند الولادة المصابين بنقص الأكسدة. Tox: توسع وعائي مفرط، هبوط ضغط شرياني. |
| Nitroglycerin | مضاد لخناق الصدر موسع وعائي، يحرق التثريك أكسيد (NO) في العضلات الملس الوريدية وبشكل أقل الشريانية ويسبب الارتخاء. المعالجة المقاييسية في خناق الصدر (كلاً من التسليط والمثاقرة). Tox: تسرع قلبي، هبوط ضغط انتصابي، صداع. |
| Norepinephrine | دواء مقلد للمستقبلات الأدرنرجية، يؤثر على مستقبلات α و β على جميع مستقبلات α الأدرنرجية ويستعمل كمقبض وعائي. يسبب بطله قلبي انعكاسي. Tox: نقص تروية، اضطراب نظم قلبي، HTN. |
| Norgestrel | بروجسترون يستعمل في العديد من موانع الحمل الفموية و Norplant مانع حمل قابل للزرع. |
| Olanzapine | مضاد نفسي غير نموذجي، معاكس لمستقبلات 5HT ذو جاذبية عالية، ذو تأثيرات غير مرغوبة خارج هرمية قليلة، يضمن كلاً من الأعراض الإيجابية والسلبية للشمام. الأدوية غير النموزجية الأخرى: quetiapine (نصف عمر قصير)، risperidone (من المحتمل أن يحدث سوء وظيفة EPS) sortindole (يقلل QT). |
| Omeprazole | هو مثبط لمضخة البروتون، يحصر بشكل غير عكوس مضخة H ⁺ /K ⁺ ATPase في الخلايا الجدارية للمعدة، يستعمل في القرحة الهضمية، متلازمة دولينجر أليسون، القلس المعدي المريئي (GERD). مركبات ال Prazoles الأخرى Lansoprazole rabeprazole. Tox: فرط غاسترين الدم. |
| Onansetron | دواء حاصر لمستقبل 5HT، هام جداً كمضاد للإقياء من أجل المعالجة الكيميائية للسرطان يستعمل أيضاً بعد العمل الجراحي لينقص من الإقياء. Tox: تأثيرات خارج هرمية، مركبات ال Sertrons الأخرى: dolasetron, granisetron. |
| Oseltamivir | مثبط ال neuraminidase، يسهل تلاؤم الجسيمات الحوية المضيفة من فيروسات الأنفلونزا A و B وينقص من خميتها. تقصير من مدة أعراض الأنفلونزا (Flu). |
| Oxybutynin | Zanamide مركب مشابه في التأثير والاستعمال. |
| Oxybutynin | مضاد للمستقبلات الكولنرجية المسكونية، يستعمل لإرخاء المثانة المثشجة وفي العلس فحش. Oxybutynin كثن مستخدمة للمستقبلات M ₁ وله استعمالات مشابهة. |
| Parathion | دواء مثبط للكولين استراز، فوسفوري عضوي، يستعمل كمبيد حشري، طليعة دواء تتحول إلى الجسم إلى Parathion. مركبات الفوسفور العضوية الأخرى: Soman, DEP, echothiophate (tabun). Tox: تذكر DUMBELS (الفصل 7). |

| | |
|---|------------------|
| دواء مثبط لأقية الكالسيوم، يعصر الأقية نموذج «أ» مثبط قلبي وموسع وعائي يستعمل HTN والختناق الصدري واضطرابات النظم القلبي. <i>Tox</i> : حصص أدنيسي، بطنيني، CHF، إمساك، الدلتيانيم مشابه للغيراباميل يمتلك تأثير مثبط أكبر للقلب من الديهيدروبيريدين (مثل التيفيريون). | Verapamil |
| قلويد، نباتي مضاد للتشنج الورمي، نوعي للحلقة الخلوية (الطور M)، يشبه تشكال المزلل الانتصامي <i>Tox</i> : اعتلال أعصاب محيطي، Vinblastine: مركب مشابه متحاض بسبب تثبيط نقي العظام | Vincristine |
| دواء رئيس مضاد لتخثر الدم، يسبب تركيب أشكال غير وظيفية من عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (X, IX, VII, II). <i>Tox</i> : نزف، مشوه، ثروبي: الفيتامين K والبلازما الطازجة. | Warfarin |
| مضاد فيروسسي، دواء رئيس NRTI يستعمل في المشاركة العلاجية من أجل أخماجيات الإيدز وأحياناً كدواء مفرد في الوقاية من الوخزات والإبر والنقل الشاقلوني (Vertical transmission). <i>Tox</i> : تثبيط نقي عظام شديد. | Zidovudine (ZDV) |
| منوم غير بنزوديايني، يؤثر من خلال المستقبل BZ ويماكس بإد flumazenil، أقل إحداثاً للنسوة والارتعاش العضلي، أقل تعرضاً للاعتماد، Zaleplon: مركب مشابه ولكنه ذو فترة تأثير أقصر. | Zolpiden |

الملحق 11

امتحان 1

يتألف الامتحان التالي من 120 سؤال، غالبية هذه الأسئلة مهيبة بشكل (الجواب الوحيد المفضل) يستعمل في امتحانات USMLE. وكما في الامتحان القملي، فإن الوصف السريري، الجداول أو الأشكال موجودة في العديد من الأسئلة الأساسية.

يقترح بأن تحدد الوقت لنفسك لإجراء هذا الامتحان. في الامتحان الحالي لا USMLE الوقت تقريباً حوالي دقيقة واحدة لكل سؤال. لذلك ساعتان سوف تكون وقت مناسب لهذا الامتحان.

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير مرقمة في هذا القسم تتبع بإجابات أو مسميات للمباراة. اختر واحد فقط من الإجابات أو

المسميات حيث يكون الفضل في كل حالة

1. يشتمل الطور 11 من التجارب السريرية

(A) قياس الحرائك الدوائية لمرض الجيد عند متطوعين طبيعيين

(B) تقييم ذو تنمية مزدوجة للدواء الجديد في آلاف من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالمعالج

(C) مراقبة كمية الدواء ما بعد تسويقه

(D) تقييم الدواء الجديد في 50 إلى عدة مئات من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالمعالج

(E) يهتم جمع البيانات بالسمية التي ظهرت متأخرة لدى المرضى الذين درسوا سابقاً في الطور I

2. قبل مريض في قسم الإسعاف للعلاج من قرص جرعة دوالية، تم تحديد نوعية الدواء، ولكن لوحظ أن pHi البول كان حامضياً والتصفية البولية للدواء كانت أقل من نسبة الرشح الكبي لذلك عندما تم كلونة البول أصبحت تصفية الدواء أكبر من نسبة الرشح الكبي، من المحتمل أن يكون الدواء

(A) حمض قوي

(B) حمض ضعيف

(C) غير شاردي

(D) أساس ضعيف

(E) أساس قوي

3. مريض عمره 45 عاماً خضع لإعادة تصنع جراحي للبدن التي تأثت في سبب الحادث. خلط المخدر لاستعمال مخدر موضعي للترخ لإجراء عمل جراحي طويل نوعاً ما. المخدر الموضعي الأميدي مع مدة تأثير طويلة هو

(A) Cocaine

(B) Bupivacaine

(C) Lidocaine

(D) Procaine

(E) Tetracaine

4. امرأة تبلغ من العمر 60 عاماً في وحدة العناية الإكليلية المشددة (CCU) ذاتي لإصاباتها باعتشاء عضلة حاد تطور لديها علامات وذمة رئية سريعة وذات شدة متزايدة. Aminophylline, dobutamine و digoxin يستعمل كل واحد منهم أن:

(A) يزيد مقدار cAMP في الخلايا العضلية القلبية

(B) يزيد قوة تقلص العضلة القلبية

(C) ينقص سرعة التقلص في العقدة الأذنية البطينية

(D) يزيد المقاومة الوعائية المحيطية

(E) ينقص اللود الوريدي

5. فيما يتعلق بالعوامل البيئية، أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) الانجيوتنسين I هو موسع وعائي داخلي المنشأ

(B) يتعطل البراديكنين بالأنزيم المحول للإنجيوتنسين

(C) تتوسط غالبية تأثيرات انجيوتنسين II نوع المستقبل AT₁، المستقبل المرتبط مع البروتين - G

- (D) المرضى المصابين بضمور القلب لديهم مستويات بلاسمية عالية من الببتيد الأذيني المتأخر للصوديوم (ANP).
(E) البطانة هي المصدر الرئيسي للببتيدات (الاندوثيلينات Endothelins) التي تسبب تقيض وعائي في غالبية الأوعية الدموية.
8. مريض مصاب بمتلازمة زولنجر إيلسون تناول جرعات عالية من *Cimetidine* لمدة سبعة أيام. الشاغل هو المزعج الأكثر تواثراً هي
- (A) نقص المعينات
(B) الذئبة الحمامية الجهازية
(C) تشنجات الاستقلاب الكبدية للأدوية الأخرى
(D) تأثير مضادة للاستروجين
(E) ارتفاع ضغط شرياني
9. مريض عمره 67 عاماً شفي من الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية ولكن تتطلب إعطائه دواء مضاد لاضطراب النظم القلبي من أجل تسرع القلب البطيني. خاصة واحدة من خواص الكيتيديين تميزه عن البروكاتين أميد:
- (A) قدرته على السيطرة على اضطراب النظم الأذيني بالإضافة للبطيني
(B) فعال بالمطريق القموي
(C) يطيل مسافة PR
(D) يطيل مسافة QRS
(E) يميل لإحداث تسرع بالسكونا
10. تخرج مريض من المشفى بعد إصابته باحتشاء عضلة قلبية وقد أعطى جرعات قليلة من الكيتيديين ليشتد تسرع القلب البطيني. بعد شهر واحد، طلبه الحلي وصف له الهيدروكلوروثيازيد بجرعة عالية لمعالجة وتمة الكلال الناتجة عن قصور القلب الاحتقاني بعد ثلاثة أسابيع من المعالجة التيازيدية تم قبول المريض بالشفا مرة أخرى لإصابته بتسرع قلب بطني عميق البؤر. السبب الأكثر شهرة لاضطراب النظم القلبي هو:
- (A) سمية الكيتيديين الناتجة عن تشنجات استقلاب الكيتيديين بواسطة التيازيد
(B) تأثيرات مباشرة للهيدروكلوروثيازيد على ناظم الخطين القلبي
(C) سمية الكيتيديين ناتجة عن تأثيرات الكيتيديين على الكليتين
(D) حصار جريان الكالسيوم نتيجة مشاركة الكيتيديين مع التيازيد
(E) نقص التركيز البلاسمي للموتاسيوم نتيجة التأثير المدر للهيدروكلوروثيازيد
9. التأثير الهام العلاجي أو السمي لدرجات العروة هو:
- (A) ينقص حجم البول
(B) ينقص تواثر القلب
(C) يزيد بوتاسيوم المصل
(D) يزيد بوتاسيوم الجسم الكلي
(E) حماض استقلاب
10. الدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة ثوب الوهن العضلي عند مريض يعاني من رؤيا مضاعفة، رتة، وصعوبة في البلع هو
- (A) Neostigmine
(B) Pilocarpine
(C) Pralidoxime
(D) Succinylcholine
(E) Tubocurarine
11. جالاً بعد وضعه في السرير للتو لفترة قصيرة، مفل عمره 4 سنوات وجد بعالة اختلاج وشهر عليه الإسهال، تعرق، وتبول. نطم القلب كان 70 /دقيقة والمعدة كانت منقبضة بشكل ملفوف. توقع حدوث التسمم دوائي السبب الأكثر احتمالاً هو
- (A) جرعة زائدة من الأسيتامينوفين
(B) حمية حاوية على الأمفيتامين
(C) التعرض لبهد حشري حاوي على الفوسفور العضوي
(D) تناول دواء للزكام حاوي على الأتروبين
(E) تناول قطرات غشائية حاوية على الفيل الأرين
12. تم قبول مريض في المشفى في غرفة الإسفنج لمدة ساعات بعد تناوله جرعة زائدة من الفينوباربيتال. كان المستوى البلاسمي للدواء عند ذلك الوقت 100 ملغ/ل. وحجم التوزع، نصف العمر والتصفية هي على التوالي: 35 ليتر، 4 أيام، و 6.1 لتر/يوم. الجرعة المتأولة هي تقريباً
- (A) 1g
(B) 3.5g
(C) 6.1g
(D) 40g
(E) 70g

13. تُمثّل غالبية الأدوية الحمضية الضعيفة والأدوية القلوية الضعيفة بشكل رئيسي من الأمعاء الدقيقة بعد إعطائها عن طريق الفم لأن
- (A) كلا النوعين أكثر تشرّداً في الأمعاء الدقيقة
(B) كلا النوعين أقل تشرّداً في الأمعاء الدقيقة
(C) الصبيب الدموي أكبر في الأمعاء الدقيقة من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(D) منطع الأمعاء الدقيقة أكبر من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(E) تمتلك الأمعاء الدقيقة عوامل غير نوعية لمعلم الأدوية
14. المكان الرئيسي لتأثير الـ tyramine هو
- (A) المستقبلات المقيدة
(B) كاتيكول - O - مثل ترانسفيراز الجهاز الهضمي والكبد
(C) النهايات العصبية ما بعد عقدية الودية
(D) النهايات العصبية ما قبل عقدية الودية
(E) مستقبلات الخلية العصبية للنساء
15. مريض نصف واعٍ في وحدة العناية الشديدة (ICU) وضع على التهوية الاصطناعية، حركاته التنفسية القوية العشوائية جعلت التهوية الاصطناعية غير مفيدة، الدواء المفيد لإنقاص عدم هائلة الفعالية التنفسية المعوية هو
- (A) Baclofen
(B) Dantrolene
(C) Pancuronium
(D) Pyridostigmine
(E) Succinylcholine
16. أي من الأدوية التالية المعتمدة في الأمراض العينية، وتسبب توسع حدقة وتشلل مطابقة يدوم لأكثر من 24 ساعة؟
- (A) Atropine
(B) Echthiophate
(C) Edrophonium
(D) Ephedrine
(E) Tropicamide
17. طبيبة جراحة عمرها 45 عاماً تظهر لديها صلابة متناظرة في الصباح الباكر في اليدين تُرغم بتناول مضاد التهاب غير ستيرويدي لإزالة الأعراض وأرادت أن تتقاربت التأثيرات الجانبية الهضمية، أي من الأدوية التالية أكثر ملائمة؟
- (A) Aspirin
(B) Celecoxib
(C) Ibuprofen
(D) Indomethacin
(E) Piroxicam
18. امرأة عمرها 59 عاماً، لديها قصة تدخين 60 باكييت سنوياً، شخص لها سرطان رئة منذ شهرين، دخلت المشفى الآن بحالة سميّة، مستوى كالسيوم الدم لديها كان 16 ملغ/دل، أي من (أعطيت سوائل وريدية) التي سوف يكون أكثر فائدة لإنقاص كالسيوم الدم بسرعة عند هذه المريضة؟
- (A) Acetazolamide
(B) Furosemide
(C) Hydrochlorothiazide
(D) Mannitol
(E) Spironolactone
19. رجل عمره 50 عاماً مصاب بفقر دم كبير الكريات مع علامات مبكرة عصبية شاذة، الدواء الذي من المحتمل أن يحتاج إليه في هذه الحالة هو:
- (A) Erythropoietin
(B) Filgrastim
(C) Folic acid
(D) Iron dextran
(E) Vitamin B₁₂
20. مريض في وحدة العناية الشديدة تناول 1.6 أسبوعين، وكتليته لهذه المعالجة، المريض مصروف يحصل لديه
- (A) تناقص فعالية العامل II البلازمي
(B) تناقص فعالية العامل VIII البلازمي
(C) تناقص فعالية البلاستينوجين البلازمي
(D) ازدياد فعالية البلاستينوجين النسيجي
(E) ازدياد مخازن الادينوزين الصفيحي

العبارة 21-22، رجل عمره 55 عاماً لديه قصة عائلية قلبية وعصبية بارتفاع ضغط شرياني متوسط الشدة مع خناق صدري. الضغط الشرياني 160/90 ملم زئبقي و ECG أظهر منخامة بطيني أيسر. وكانت باقي الفحوصات الفيزيائية والفيزيائية طبيعية. يثار خناق الصدر بالجهد، وقد طلب منه أن تملي نظام علاجي كلاً لحالتين:

21. الدواء المضاد لارتفاع الضغط الشرياني الأكثر احتمالاً أن يفاقم حالة خناق الصدر هو

- | | |
|------------------|-----------------|
| Guanethidine (B) | Clonidine (A) |
| Metyldopa (D) | Hydralazine (C) |
| | Propranolol (E) |

22. دواء ذو خصائص موسعة للأوعية قليلة مفيد في الخناق هو

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| Metoprolol (B) | Isosorbide dinitrate (A) |
| Nitroglycerin (D) | Nifedipine (C) |
| | Verapamil (E) |

23. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بعناصر الاكتئاب الذاتي خاطئة؟

- (A) يمتلك LTB₂ الناشرات جنباً كيميائي فعالة
(B) يتبع البروستاغلاندين تراوس الصفيفات
(C) يزيد الـ PGF₂ مقوية الرحم
(D) تزداد مستويات الـ PGF₂ اليفانية في عسرات الطمث اليئشة
(E) تثبط تشكل الترومبوكسان و الـ NSAIDs

24. أي من الأدوية التالية تستعمل في معالجة العانة السكرية وتعمل مستقبلة الـ هوروستاغلاندين و الـ 4E

- | | |
|----------------|-----------------|
| Fluoxetine (B) | Alprostadil (A) |
| Sildenafil (D) | Mifepriston (C) |
| | Zafirlukast (E) |

25. دواء مفيد في معالجة الربو القصبي ولكن ذو تأثير قليل كموسع قصبي

- | | |
|--------------------|-------------------|
| Ephedrine (B) | Cromolyn (A) |
| Metaproterenol (D) | Isoproterenol (C) |
| | Metoprolol (E) |

26. لا يشمل الطيف المسمى للأسبرين

- (A) ازدياد خطورة الاعتلال الدماغي عند الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية
(B) ازدياد خطورة القرحة الهضمية
(C) فرط بروترومين الدم
(D) حماس استقلابي
(E) قلاء تنفسي

27. على الرغم من أنه لا يؤثر على أي مستقبل هستاميني، فإن الـ ipirfen تنغرين يفاقم العديد من شائورات

الهستامين هو

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| (A) مثبط تنافسي للهستامين | (B) معاكس غير تنافسي للهستامين |
| (C) معاكس فيزيولوجي للهستامين | (D) معاكس كيميائي للهستامين |
| (E) مثبط لاستقلاب الهستامين | |

28. تكون غائية المستبيلات

- (A) جزئيات صغيرة وزنها الجزيئي يتراوح بين 100 و1000
(B) مواد دسمة تتوضع على شكل طبقة مضاعفة
(C) بروتينات تتوضع على الأغشية الخلوية أو في التستوبلازما
(D) جزئيات الـ DNA
(E) جزئيات الـ RNA

29. بعد الإعطاء الوريدي لحقنة الـ Lidocaine، فإن العوامل الرئيسية التي تؤثر على التركيز البلازمي البشري هو:

- (A) الجرعة والتصفية
(B) الجرعة وحجم التوزع الظاهري
(C) حجم التوزع الظاهري والتصفية

(D) النصفية ونصف العمر

(E) نصف العمر والجرعة

30. يظهر الشكل مستويات الأنسولين المصلي بعد إعطاء حقنتين من الأنسولين لطفل مصاب بالتمب 1 من الداء السكري. بافتراض بأن هاتين الحقنتين (مشار إليهما بالأشهر على خط الزمن) تحتويان على الدواء نفسه، أي من التالي أكثر احتمالاً أن يحدث مستويات الأنسولين المصورة في الشكل؟

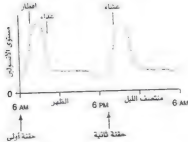
(A) 100 % أنسولين نظامي

(B) 100 % أنسولين Lispro

(C) 70 % أنسولين NPH + 30 % أنسولين نظامي

(D) 100 % أنسولين NPH

(E) 100 % الترائنت الأنسولين



31. إن الإغطاء الوريدي للتوربين ثغرين لمرضى يتناول مسبقاً جرعة فعالة من الأتروبين سوف غالباً

(A) يزيد تواتر القلب

(B) ينقص المقاومة الحبيبية

(C) ينقص سكر الدم

(D) يزيد حرارة الجلد

(E) ينقص حجم الحفظة

32. أنت امرأة عمرها 26 عاماً عمادة الخارجية بشكوى من تدمع نظم القلب وسهولة التعب. أظهرت الفحوص

المخبرية انخفاض الهيموغلوبين وكريات حمراء صغيرة الحجم. المعالجة الأكثر ملاءمة سوف تكون:

(A) Ferrous sulfate

(B) Folic acid

(C) Iron dextran

(D) Pyridoxine

(E) Vitamin B₁₂

33. أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) ترتبط فعالية الدواء العطس مباشرة مع قوته

(B) المؤشر العلاجي هو LD₅₀ (أو TD₅₀) مقسمة باز ED₅₀

(C) المقلد الجزئي لا يمتلك تأثير على المستقبلات ما لم يتواجد دواء آخر

(D) تعطي البيانات المرتبطة بالاستجابة بشدح الجرعة معلومات حول الاعتراف المعباري لخصاسية الدواء

(E) في مجموع السكان المدروس

(E) تزود منحنيات Quantal الاستجابة - الجرعة بمعلومات حول فعالية الدواء

34. عن استجابة النظم القلبي لتسريب جرعة متوسطة من الفيل أفرين عند مريض واعى لا يتم حمورها باز

(A) Atropine

(B) Hexamethonium

(C) Phenoxylbenzamine

(D) Reserpine

(E) Scopolamine

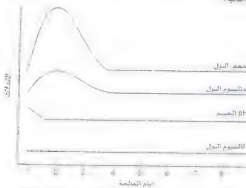
35. أي من العبارات التالية حول ال Scopolamine خاطئة؟

(A) يمتلك تأثيرات مثبطة لل CNS

(B) قد يسبب أهلاسات

(C) ذو انتشار ضعيف عبرا المشيمية إلى الجنين

- (D) قد بقي من داء الحركة والغوار عندما ينطبق كلسفات جلدية
(E) مشابه للارتوبيين بإنقاصه لحركية المعدة والأمعاء
36. أي من العيارات التالية حول الأدوية المضادة للتشنج خاطئة؟
(A) Abciximab هو ضد وحيد المستعمرة حيث يرتبط مع مستقبل الفليكويروتين IIa/IIb
(B) نقص تشكل الترموكسان هو آلية تأثير الأسبرين المستعمل
(C) Ibuprofen السيكلوكسيجناز بشكل عكوس في الصفحات الدموية
(D) Ticlopidine هو مثبط لمستقبل الثرومبين المنفصلي
(E) Dipyridamole يستعمل أحياناً مع Aspirin لدى مرضى التسمات القلبية الصغرية.
37. رجل عمره 70 عاماً حدث لديه تقطع شديد في البول مرافقاً لفرط تصنع البروستات المسبب حاول استعمال حاصرات الفا وكثرت نتائج التحسس قلبية، تسببه فبفيه بدواء حاصر لـ 5α reductase للبروستات وكتب له وصفة من أجل:
(A) Cyproterone
(B) Finasteride
(C) Flutamide
(D) Ketoconazole
(E) Leuprolide
38. إن زيادة نظم وقوة تقلص القلب تعرض عادة بالتشبيه الكهربائي للأعصاب الودية والتي يمكن أن تحصر بالآتي:
(A) Atropine
(B) Clonidine
(C) Hydralazine
(D) Neostigmine
(E) Propranolol
39. معالجة خناق الصدر التي تتوافق مع شفاص نظم القلب وتقي من هجمات خناق الصدر التشنجي الوعائي تشمل
(A) Isosorbide dinitrate
(B) Nifedipine
(C) Nitroglycerin
(D) Propranolol
(E) Verapamil
40. ينقص الدلتيازيم والفيراباميل من أعراض خناق الصدر بكل من الآتي ما عدا
(A) ازدياد مرحلة الانقباض
(B) إنقاص الضغط الدموي
(C) إنقاص قوة التقلص القلبي
(D) إنقاص نظم القلب
(E) إنقاص حجم القلب
41. بدراسة الفترات الجديدة، تم إعطاء دواء معر جديد مرثين بإثيوم لمدة ثمانين أيام، وتم الحصول على البيانات التالية:



أي من الآليات التالية هي الأفضل في شرح التأثيرات المشاهدة في الشكل؟

- (A) مثبث للأنهيدراز كربونيك
(B) حمض ناعقل $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ في القسم الصاعد من عروة هائلة
(C) حمض ناعقل NaCl في الأنبوب الموجع البعيد
(D) إدرار حلوي
(E) حمض الالديسترون في الأنبوب الجامع القشري
42. المدرات التي تزيد من توزيع الجرعات ضعيفة الامتصاص إلى الأنبوب الصاعد الخين من التفرون تشمل
(A) Furosemide
(B) Indapamide
(C) Mannitol
(D) Spironolactone
(E) جميع ما ذكر أعلاه
- العبارة 43-44: رجل عمره 65 عاماً مصاب باعتلال عضلة قلبية لديه قصور قلب احتشائي متكرر. أخذ
بالاعتبار إضافة الديجيتال إلى نظامه العلاجي.
43. عند مريض يتناول الـ digoxin من أجل قصور القلب الاحتشائي، تشمل الحالات التي تساعد على ظهور
السمية:
(A) فرط بوتاسيوم الدم
(B) فرط صوديوم الدم
(C) نقص كلس الدم
(D) نقص مغنيزيوم الدم
(E) جميع ما ذكر أعلاه
44. السبب الرئيسي للانسحاب بالديجيتال هو
(A) فرط تحمل كالسيوم داخل الخلوي
(B) فرط تحميل بوتاسيوم داخل الخلوي
(C) ازدياد فعالية نظيرة ودية
(D) ازدياد مستويات السترويدات القشرية الكظرية
(E) جميع ما ذكر أعلاه
45. يسبب الميتال كزائبات مثل الـ aminophylline أي من الآتي؟
(A) تقبض وعائي في العديد من الأوعية الدموية
(B) ينقص مقدار الـ cAMP في الخلايا البدينة
(C) يوسع الشعبات
(D) يفعل أنزيم الفوسفوديستراز
(E) مركز
46. تشمل الأدوية المستعملة في الربو والتي تسبب غالباً تسرع قلب ووجعنا
(A) Beclomethasone
(B) Cromolyn sodium
(C) Ipratropium
(D) Metaproterenol
(E) كل ما ذكر أعلاه
47. الدواء ذو التأثيرات الأكثر في معالجة انتقالات الفيوكرومومتروما غير القابلة للعرجة المقرر غالباً
للزواحي نقرين هو
(A) Clonidine
(B) Minoxidil
(C) Pseudoephedrine
(D) Propranolol
(E) Reserpine
48. العوامل التي تستطيع أن تسبب وذمات إذا تحورت أو حقنت قرب الأوعية الشعرية تشمل
(A) Angiotensin II
(B) Epinephrine
(C) Histamine
(D) Norepinephrine
(E) Serotonin
49. المنتج المثالية لتفعيل مستقبل بيتا تشمل أي واحد من الآتي؟
(A) هيوست سكر الدم
(B) حل النسم
(C) تركيب الفلوكوجين
(D) نقص الرجفان العضلي الهيكلي
(E) نقص إفراز الرينين

56. تتناول مريضتنا الأسدين من أجل التهاب المفاصل الروماتويدي منذ 8 سنوات أصبحت الهجمات الاشتدادية أسوأ وسأت طبيبها حول الأدوية التي يمكن أن توقف تطور المرض، أي من التالي ليس دواء مضاد للتهاب الروماتويدي (يعطى، التأثير) معدل للمرض؟

- Auranofin (A)
- Hydroxychloroquine (B)
- Methotrexate (C)
- Penicillamine (D)
- Ropecoxib (E)

51. يتوضع جسم حلبة عصبية في نواة رافيه (Raphé nuclei) مع نويات مجاورة دقيقة ناعمة لغالبية مستويات الدماغ. الوسيط العصبي الذي يتحرر، والذي يمكنه أيضاً أن يكون منه أو مشتق، على الغالب هو:

- Acetylcholine (A)
- Dopamine (B)
- Glutamic acid (C)
- Norepinephrine (D)
- Serotonin (E)

الهيئات 52 و53: رجل عموره 40 عاماً يتناول مشروبات كحولية عند الغداء وفي العشاء لفترة طويلة من حياته. خلال السنتين الأخيرتين، ازداد تناول الكحول شيئاً لدية خلال اليوم. استجابة للتفويض العائلي، توقف فجأة عن شرب الكحول. وخلال بضعة ساعات بدء لديه قلق متزايد. وإثارة وأظهر أعراض فرط إثارة ذاتية، تطور لديه رجفان بالعين وفي اليوم التالي أصبح لديه توهمات وأهلاسات بصرية. عند هذا المستوى تم إحضار المريض إلى المستشفى.

52. أي من العبارات التالية حول استهلاكه الكحولي المزمن لدى هذا المريض أكثر صحة؟

- (A) بسبب جنسه، هو أكثر استعداداً لتسبب الكبد من الإثارة في نفس الحالة
- (B) إعطاء الثيامين وريدنياً سوف يفاقم الأعراض التي يعاني منها
- (C) تعتمد نسبة استقلاب الأيثانول لديه على المستوى الدموي
- (D) من المحتمل أن يكون متحمل للإيثانول نتيجة ازدياد فعالية ديهيدروجيناز الكحولية الكبدية
- (E) سوف يكون الهذيان الارتعاشي تشخيص بنسب ملائم لحالته

53. في غرفة الإسعاف، ازدادت شدة الأعراض، مع فرط تنفكسات إلى اختلاجات. أعطى وريدياً حقنة دوائية للسيطرة على الفعالية الاختلاجية وتم قبوله بالمشفى خلال فترة الاستشفاء. استعمل العامل نفسه شعوباً مع تناقص تدريجي للحرمة الدواء الذي من المحتمل أنه استعمل هو:

- Clonidine (A)
- Diazepam (B)
- Haloperidol (C)
- Naltrexone (D)
- Phenytoin (E)

53. الحركات الفارماكولوجية للعديد من مشتقات الهيدانتوين، التي يتعامل كل منها بالفعالية مع الفيتونين، تم اختبارها بمرحلة I من التجارب السريرية. لقد كان من المقبول تحديد الدواء ذو الخصائص الحركية الأكثر رغبة من تلك التي يمتلكها الفيتونين.

| اسم الدواء | الخاصية الحركية (A) | الارتباط بروتين البلاسمي (B) | من عتبة الإفراج (C) | تحويله الاستوكروم (D) |
|------------|---------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------|
| ABU | 10 | 90 | المنخفض جداً | ++ |
| DEP | 90 | 50 | المنخفض جداً | ++ |
| GHI | 50 | 45 | المنخفض جداً | + |
| JKL | 85 | 15 | المنخفض جداً | ++ |
| MNO | 95 | 85 | المنخفض جداً | ++ |

بناءً على هذه البيانات المقطعة في الجدول أعلاه، أي دواء يمتلك الخصائص الحركية الفارماكولوجية المثالية للاستعمال من طريق الفم في تدبير مريض مصاب بضمحلوبات اختلاجية

- DEF (B)
JKL (D)
- ABC (A)
GHI (C)
MNO (E)
55. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالعوامل المخدرة أكثر صحة؟
(A) تقاس فعالية المخدر بتركيزه الأدنى في الأنسجة (MAC) الذي يسبب لـ 50 ٪ من الأشخاص نقص في الاستجابة للمنبه الأمامي القياسي.
(B) يتوافق التخدير العام بزيادة الضغط الدموي والمقاومة الحيطية الكلية
(C) إذا كان العامل المخدر متحل جداً في الدم، فسوف يمتلك بدء تأثير سريع نسبياً
(D) تستعمل العوامل الانشاقية من أجل الإجراءات الطويلة وذلك لأن المخدرات الوريدية شديدة السمية في حال استعمالها أكثر من بضع دقائق
(E) تتوافق حالة التخدير الجراحي مع شلل عضلي تام
56. سوف يخضع مريض لعمل جراحي قصير، وسوف يستعمل مخدر وريدّي، أي من العبارات التالية حول العوامل المخدرة الوريدية أكثر صحة؟
(A) أكثر احتمالاً أن يحدث الإقياء بـ Propofol من بقية العوامل
(B) هبوط الضغط الدموي المحدد الرئيسي لاستعمال الكيتامين
(C) التقيط، التقسيمي ما بعد العمل الجراحي الناجم عن midazolam يمكن أن يتضائل باستعمال Flumazenil
(D) القيمة الرئيسية لـ (Fentanyl) هو قدرته أن يسبب ارتخاضاً عضلياً
(E) من المحتمل أن يزيد الـ theopental من جريان الدم الدماغية
57. ليربض بالسروطن بالمرحلة النهائية بعاني من ألم متزايد، تدويجي في شفته، في تدبير الألم لدى هذا المريض:
(A) يحدث الاعتماد الفيزيائي عالمياً في المراحل المتأخرة من المرض
(B) لتأخير تطور الاعتماد يجب عدم إعطاء المسكنات الأفيونية مطلقاً من أجل المعالجة البدئية في تدبير الألم المزمن
(C) الـ Meperidine هو أكثر فعالية من الـ morphine في حالات الألم السرطاني
(D) الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية قد تسيطر على الأعراض خلال الجزء الهام من سير المرض
(E) غياب التأثير الموهم
58. أي من التأثيرات التالية للمسكنات الأفيونية أكثر احتمالاً أن تظهر خلال تفعيل المستقبلات μ ؟
(A) تثبيط السعال
(B) ارتفاع في الضغط، القسم PCO₂ الشرياني
(C) الإقياء
(D) التركيز
(E) توسع وعائي
59. تؤدي أحياناً الأدوية الحديثة للمرح والسعادة إلى الاعتماد أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث اعتماد غير إيثي؟
(A) Amphetamine
(B) Cocaine
(C) Heroin
(D) Mescaline
(E) Secobarbital
60. هذا العامل يعتبر الآن الدواء الأول المفضل في تدبير صرع القيوية بالإضافة للصرع الجزئي، الصرع المشعم الأساسي والقوى الارتجاجي.
(A) Carbamazepine
(B) Clonazepam
(C) Ethosuximide
(D) Phenytoin
(E) Valproic acid
61. إذا تناول أحد المرضى الـ amitriptyline ومريض آخر تناول chlorpromazine، فإن كلاهما من المحتمل أن يعاني:
(A) إلهاب زائد
(B) سوء وظيفة خارج هرمية
(C) تشوي

(D) ازدياد حركية المعدة والأمعاء

(E) هبوط ضغط انتصابي

62. تتلقى البيانات التالية بالفعاية النسبية للأدوية المفترض استئصالها كحاصرات لتواقل الأششية (أجهزة عود الانكشاف) من أجل ثلاثة أنواع عصبية هي CNS.

| الاسم المؤلف | التأثيرات الحاصرة لتواقل الجمجمة العصبية المركزية | | |
|-----------------|---|-----------|----------|
| | Norepinephrine | Serotonin | Dopamine |
| UCSF1 | + | + | +++ |
| UCSF2 | ++ | +++ | +++ |
| UCSF3 | ++ | ++ | + |
| UCSF4 | ++ | +++ | + |
| UCSF5 | + | + | + |

المفتاح: عدد إشارة (+) يشير لشدة التأثيرات الحاصرة.

أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون فعال في معالجة اضطرابات الاكتئاب الرئيسي، ولكن أيضاً ربما بسبب تأثيرات غير مرغوبة ملحوظة تشمل اضطراب الأفكار، توهمات، إغلاسات وزواريات؟

UCSF2 (B) UCSF1 (A)

UCSF4 (D) UCSF3 (C)

UCSF5 (E)

63. امرأة مطلقة عمرها 38 عاماً، تعيش لوحدها، زارت طبيبها النفسي لأنها كان مكتئبة. تشمل أعراضها تقييد ذاتي متفني مع اجترار متكرر لأموها غير الهامة مع فطرد نوم، كانت hyperphagic وتعاني من شعور قتل في أطرافها. وضع التشخيص اليهني كاضطراب اكتئابي أساسي مع أعراض لا نموذجية. بدأ العلاج بال amitriptyline، ولكن بعد 2 شهر لم تتحسن المرضة بشكل هام. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون ذو قيمة علاجية عند هذه المرضة المعصاة بالاكتئاب؟

Diazepam (B) Buprenorphine (A)

Methylphenidate (D) Paroxetine (C)

Risperidone (E)

64. لم يظهر التقييم النفسي للمرضة بعد 6 أسابيع معالجة بعطيط مونوأمينواكسيداز (MAOI) أي تحسن. يوصف لها العطيط النفسي الآن Fluoxetine حيث بدأت به المرضة منذ يومين بعد إيقافها لأخر جرعة من MAOI. بما أن MAOIs المستعملة كمضادة للاكتئاب تستمر تأثيراتها لمدة أسبوعين أو أكثر بعد إيقاف العلاج بها، النتيجة الأكثر احتمالاً لإعطاء Fluoxetine بأنه سوف يسبب

(A) تحسن سريع في أعراضها الاكتئابية

(B) شذوذات في تخطيط القلب الكهربائي

(C) سوء وظيفة خارج هرمية

(D) متلازمة السيروتونين

(E) زيادة وزن

65. يمتلك الفينوتازينات تأثيرات مختلفة على أنواع مختلفة من المستقبلات. ولكن لا يبدو أنها تتداخل مع مستقبلات:

Histamine (B) Dopamine (A)

Neorepinephrine (D) Nicotine (C)

Muscarinic (E)

66. أي من العيارات التالية حول عمرة الحركة الأجل أكثر صحة؟

(A) يمكن أن تخف الأعراض بازدياد الجرعة الفوائية لطصاد النفس

(B) يمكن إنقاص شدتها بإعطاء أدوية حاصرة لمستقبل الميوساريني

(C) تحدث خلال الأسابيع الأولى من المعالجة بالأدوية المضادة للنفس

(D) من المحتمل أن يفاقم ال clonazepam الأعراض

(E) هي اضطرابات حركية شبيهة بداء باركنسون

67. مريض نفسي يتناول أدوية تطور لديه رجفان، ضخامة درق وإزدياد الكريات البيض، الدواء الذي تتأوله أكثر احتمالاً أن يكون،
 Clomipramine (A)
 Imipramine (C)
 Sertraline (E)
 Haloperidol (B)
 Lithium (D)
68. آلية تأثير البنزوديازيبينات هي
 (A) تعميل مستقبلات الـ GABA_B
 (B) معاكسة مستقبلات الفلنسين في انتخاف الشوكي
 (C) حصر تأثيرات حمض الغلوتاميك
 (D) إزدياد ناقلية شاردة الكلور بتوسط الـ GABA_A
 (E) تثبيد الـ GABA أمينوترانسفيراز
69. الدواء الذي يستعمل في معالجة داء باركنسون وسوف ينقص من التأثيرات الجانبية خارج الهرمية لتدنيات المسببة هو
 Amantadine (A)
 Pergolide (C)
 Levodopa (B)
 Selegiline (D)
 Trihexyphenidyl (E)
70. بعد تناول جرعة كبيرة جداً من البنزوديازيبين، ثم قبول المريض في المشفى، أي من الآتي غير محتمل أن يكون ذو قيمة علاجية في تدبير هذا المريض؟
 (A) إعطاء naloxone
 (B) غسيل معدة إذا وضع الأنبوب
 (C) الإغطاء الوريدي للـ flumazenil
 (D) حماية الطرق الهوائية
 (E) دعم التنوية
71. رجل عمره 65 عاماً مصاب بتجريح الدم سوف يعالج بمضاداة الصادات تضم الأميكالسين في النظام الدوائي، فهو غير محتمل أن يؤثر ضد
 (A) العنصريات البنية
 (B) الأشعريشية الكولونية
 (C) أنواع الانتروباكتريز
 (D) الكسبلاز البروية
 (E) المشاوية الدالية
72. إذا تيسبت مصيبة سلبية الفروم هوائية في تجريح الدم وقد أثبت أنها مقاومة على الأمينوغلوكونيدات، فإن آلية المقاومة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
 (A) تبدل طريق تركيب الفولات الجرثومي
 (B) نقص تراكيم الدواء داخل الخلوي
 (C) تعطيل الدواء بمجموع الترانسفيراز الجرثومي
 (D) تحريض تركيب الببتاكتاماز
 (E) إنتاج مركبات الـ thiol اللاقطة للدواء
73. خصائص إعطاء جرعة واحدة من الأمينوغلوكونيدات مقارنة مع الطرق الاعتيادية للجرعة (كل 6-12 ساعة) تشمل
 (A) نقص التقاط الدواء من قبل نضج الكلية
 (B) نسبة المستويات المصلية الذروة للدواء (peak) إلى (MIC) التركيز المثبط الأدنى للدواء تكون أعلى
 (C) التأثير المتأخر للعصادة
 (D) جميع ما ذكر أعلاه
 (E) ليس جميع ما ذكر
74. تتج الببتاكتاماز من قبل سلاسل المستعمية الثنائية، البوريسيلات الثنائية، والنفسيرية البنية المسؤولة عن المقاومة ضد البنسلين G. أي من الصادات التالية أكثر احتمالاً أن يكون فعالاً ضد جميع سلاسل من متعضيات السلاسل المذكورة أعلاه؟
 Ampicillin (A)
 Clindamycin (C)
 Ceftriaxone (B)
 Gentamicin (D)
 Piperacillin (E)

العيارات 75-76. مريض عمره 36 عاماً قبل بالمشفى بعد إثبات نتيجة حادث سيارة تطور لديه بعد عدة أسابيع اثتان معاري بولية ناجم عن المصبات الزرق، يشمل الدواء الحالي المستعمل لدى هذا المريض المسكات الأفيونية

و ibuprofen من أجل الألم، تشمل الخدمة التوائية السابقة للمريض الدفاع شديد قالي للمعالجة بال cefactor من أجل التهاب أذن وسطى، تظهر البيانات التالية حساسية المستعمرات الجرثومية تجاه المضادات المعزولة من مصادر بولية في المشفى:

| نسبة حساسية المستعمرات المعزولة في مختبر بكتية | | | | | |
|--|------------|---------------|-------------|----------|-------------------------|
| اسم المصنعية | Ampicillin | Ciprofloxacin | Teoramyacin | Cefipime | Ticarcillin-Clavulanate |
| الاشمريشيا الكولونية | 50 | 99 | 9% | 101 | 50 |
| الستكسل الزهري | 5 | 100 | 99 | 100 | 50 |
| التهنات البرادية | 90 | 9% | 99% | 100 | 90 |
| المصبات الزرق | 0 | 99 | 90 | 94 | 40 |
| الاشمريشيا الكولونية | 6 | 70 | 80 | 85 | 82 |
| التهنات البرادية | 13 | 67 | 0 | 6 | 13 |
| المصبات الزرق | 14 | 67 | 0 | 0 | 12 |

75. إذا تم وصف جرعة واحدة من الدواء لهذا المريض فإن الاختيار الأكثر ملاءمة بالاعتماد على الفعالية والأمان هو

- (A) Ampicilin
(B) Cefipime
(C) Ciprofloxacin
(D) Ticarcillin-Clavulanate
(E) Teoramyacin

76. بما أن نسبة الوفيات تصل تقريباً إلى 50% عند المرض الذي لديهم إثنان دم بالعصيات الزرق، فيتمتع عادة باستعمال المضادات المعروفة بفعاليتها التساندية ضد هذه المعضيات الدقيقة، أي من المضادات التالية معروفة بفعاليتها ضد المعضيات الزرق؟

- (A) Ampicillin + teoramyacin
(B) Cefipime + Vancomycin
(C) Ciprofloxacin + ampicillin
(D) Teoramyacin + ticarcillin
(E) Trimethoprim + sulfamethoxazole

77. أم عمرها 24 عاماً لديها رضيع صغير، عولجت بالسيبروفلوكساسين من أجل إثنان مجاري بولية، بإعطاء معلومات للمريض حول السيبروفلوكساسين أي من العبارات التالية خاطئة؟

- (A) تؤخذ مضادات الحوض قد يتداخل في الامتصاص الهضمي مع السيبروفلوكساسين
(B) سوف يؤثر السيبروفلوكساسين ضد أخماج الخشاء المراقبة
(C) إذا كانت مريض، يتوجب عليها إيقاف الإرضاع خلال تناول السيبروفلوكساسين
(D) يحدث التهاب الأوتار لدى بعض المرضى
(E) قد يزيد الدواء من التأثيرات المثبطة للكائنات

78. امرأة عمرها 19 عاماً مصابة بالتهاب جيب متكرر عولجت بمختلف المضادات في مناسبات متعددة، خلال الكورس العلاجي لإحدى المعالجات ظهر لديها إسهال شديد وتم تحويلها إلى المشفى، أظهر تنظير السين والمستقيم وجود التهاب كولون وأثبت وجود أنسجة كلانية تسببها، أي من الأدوية التالية الموصوفة من طريق الفم أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة التهاب الكولون الناتج عن المضادات الصغية؟

- (A) Ampicillin
(B) Cefazolin
(C) Clindamycin
(D) Metronidazole
(E) Teracycline

79. في تدبير مريض الإيدز، تستعمل المضادات غالباً مشاركة مع مضادات الثولات وريكتاز، ولكن مثل هذه المشاركة تمتلك فعالية قليلة ضد

- (A) الاشمريشيا الكولونية
(B) أنواع التوكارديا
(C) المتكسل الزرقوي الكاويشي
(D) التوكسيلاسما القودية
(E) الكولونية الشاحبة

العيارات 80-81، مرضية مصابة بانتشالات كورويكارسينوما عولجت باليد بالميتوتريكزات مع الديكتيوميسين ومن ثم بمشاركة السيزيلاتين مع الفلكتريستين في كل من النظامين العلاجين ثم الوصول للجرعة المخطئ حتى وصلت السمية التي حددت بالـ 2 لغازيتيم من تناقص عدد الصفائح الدموية تم مراقبة تأثيرات العلاج بقياس الفونادوترومين الكرويوني (المشييمي) (UCG)، 24 بول (ساعة)، كما هو مشاهد في البيانات أدناه.

| الفونادوترومين الكرويوني (وحدات/24 ساعة) | | |
|---|--------|--------------|
| النظام العلاجي | البيئي | بعد المعالجة |
| Methotrexate + dactinomycin | 10^3 | 10^3 |
| Cisplatin + Vincristine | 10^3 | 10^3 |

80. أي من العبارات التالية حول هذه البيانات أكثر صحة؟

- (A) التأثير الأعظمي للميتوتريكزات مع الديكتيوميسين كان 2 لغازيتيم تناقص في معايرة UCG
(B) الفواء المحرض لتغيرات في معايرة UCG يتناسب مباشرة مع تناقص عدد الصفائح الدموية
(C) التأثير الأعظمي للسيزيلاتين والفلكتريستين كان 4 لغازيتيم تناقص في معايرة UCG
(D) التأثيرات الدوائية المضادة للسرطان على معايرة UCG لها علاقة مباشرة مع الموت الخلوي
(E) المعايرة الأخيرة لـ UCG تظهر بأن المريضة قد شفيت

81. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعمل في هذه الحالة خاطئة؟

- (A) السمية القلبية لـ dactinomycin هي سمية محدودة بالجرعة
(B) تستعمل المعالجة المتقدمة بالـ Leucovorin عند المرضى المعالجين بالـ methotrexate
(C) إن الميتوتريكزات والفلكتريستين كلاهما من الأدوية النوعية للحلقة الخلوية
(D) سوف تستخدم الإمعة بمحلول ملحي خلال المعالجة بالسيزيلاتين لإتفاص من السمية الكلوية
(E) نظام السيزيلاتين مع الفلكتريستين من المحتمل أن يكون ذو سمية عصبية

82. طالب أجنبي عمره 20 عاماً يحضر في كلية في كاليفورنيا سوف يعالج من أجل سمل رشوي مكتسب بينما

- كان يعيش في جنوب شرق آسيا، باستثناء المقاومة الدوائية، يشمل النظام العلاجي بالصادات الازيتامبول، ايزونيازيد (مع إعطاء فيتامين B₆)، بيرازيناميد والريزاسامين. تبين أن مرضه يستجيب جيداً للنظام العلاجي والتتائج المخبرية البيولوجية تظهر وجود تحسن للأدوية، فسوف يكون من الملائم بعد شهرين أن

- (A) يبدل نظامه العلاجي إلى الوبقية بالازونيازيد
(B) إيقاف البيرازيناميد
(C) تقييم الوظيفة العينية
(D) مراقبة فعالية الأيميلاز
(E) إيقاف تناول فيتامين B₆

83. أي من العبارات التالية حول الحركات الدوائية المضادة للفشلور صحيحة؟

- (A) يحصر الاقنوتريسين B تحول J₁ Lanserol إلى ergosterol
(B) Flucytosine هو الدواء المفضل في الوقت الحالي في داء المبيضات الديشي
(C) يثبط J₁ Grisofulvin السيتروكروم P450 الكبدية
(D) يرتبط J₁ Ketoconazole مع J₁ ergosterol بشكل مسامات ضمنية في الأغشية الخلوية الفطرية
(E) Fluconazole J₁ من طريق الدم يستعمل وقتاً طويلاً عند التهاب السحايا الفطري

العيارات 83-85: طالب كلية عمره 20 عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد تناوله جرعة مفرطة من دواء بدون وصفة طبية، المريض كان مرتبكاً ويعمل للشمس، ولديه فرفرة تنفسية هو متجشع الآن مع ترفع حاد، تبين التحاليل المصلية وجود فجوة شاربدي anion gap من الحمض الاستقلابي.

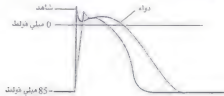
84. السبب الأكثر احتمالاً لهذه العلامات والأعراض هو جرعة مفرطة من

- (A) Aspirin
(B) Acetaminophen
(C) Dextromethorphan
(D) Diphenhydramine
(E) Ethanol

85. في تدهور هذا المريض أي من الإجراءات التالية من غير المتجمل أن تكون ذات قيمة علاجية؟
 (A) قلوقة البول
 (B) إصلاح الأحماض الاستقلابي والاضطراب الشاوي
 (C) غسيل المعدة بوضع أنبوب رغامي
 (D) التحال الدموي، إذا لم يسيطر على pH أو العلامات العصبية المركزية بتيات
 (E) معالجة بال acetylcysteine
 86. أم شابة مريضة ولولدها عمرها 2 شهر، أي من الحالات الدوائية التالية أكثر احتمالاً أن تكون أمنة عند المرضع؟

- (A) Doxycycline من أجل داء لايم
 (B) Metronidazole من أجل داء المشعرات
 (C) Nystatin من أجل أخماج الخمائر (yeast)
 (D) Phenentermine من أجل إنقاص الوزن
 (E) Trioziam المستعملة كعقوب منومة
 87. الوقاية الكيميائية للمسافرين إلى المناطق الجغرافية الموبوءة بالمسورات/التعلبية المقاومة على الكلوروكين من الفضل أن تكون باستعمال
 (A) Atovaquone
 (B) Mefloquine
 (C) Primaquine
 (D) Pyrimethamine + sulfadoxine
 (E) Quinine

88. تم عزل ليش بوركتجي القلبي من قلب حيوان ووضعه في حجرة تسجيل، ثم تعلق أحد خلايا بوركتجي بنقل كيرياتي مجهرية وتم تسجيل كمن الفعل حيث تم إجراء تنبيه واحد في الثانية، يظهر الشكل تمثيل لكمون الفعل الشاهد باللون الأسود، بعد التوازن، تم إضافة الدواء إلى منائل التقنية خلال متابعة التسجيل يظهر الشكل تمثيل لكمون الفعل ثم الحاصل عليه في ذروة (peak) تأثير الدواء كتميز لكون العمل (المين)، حدد الدواء من القائمة التالية:



- (A) Amiodarene
 (B) Bretylium
 (C) Diltiazem
 (D) Flecainide
 (E) Fluoxetine
 (F) Lidocaine
 (G) Nitroglycerin
 (H) Propranolol
 (I) Sotalol
 (J) Verapamil
 89. عند المرض العصائين بداء الورم الحبيبي المزمن أي من العوامل التالية تزيد من تركيب TNT، مؤذية إلى تعميل البلمة؟
 (A) Aldesleukin
 (B) Cyclosporine
 (C) Filgrastim
 (D) Infliximab
 (E) Interferon gamma
 90. امرأة عمرها 43 عاماً أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل أخاها، من خلال زيارته لمؤنفا الذي تميش فيه وحدها تميل للغماس، مع اضطراب الكلام. المريض لديها قصة طويلة من المشاكل النفسية المعالجة، وقد خشي أخاها بأنها قد تكون تناولت جرعة مفرطة من واحدة أو أكثر من أدويةها الموسوفة لها:

أظهر الفحص الفيزيائي عدم انتظام التنظم القلبي. تتشمس سطحي، تثبط أصوات الأوعية، توسع حدقة، وفردية حرارية. بين ECG ازدياد عرض مركب QRS مع تبدلات بعوجة T. إذا كانت هذه المريض قد تناولت جرعة دوائية مفرطة، فالعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:

- | | |
|------------------|---------------|
| Fluoxetine (B) | Clozapine (A) |
| Thioridazine (D) | Lithium (C) |
| | Zolpidem (E) |

91. لقد أصبح الاستسمام بالكوكائين مشكلة شائعة في غرف الإسعاف في المشفى. أي من الأدوية التالية من غير المحتمل أن تكون ذات قيمة في تدبير فرد جرعة الكوكائين؟

- | | |
|--------------|-------------------|
| Diazepam (B) | Dantrolene (A) |
| Naloxone (D) | Lidocaine (C) |
| | Nitroprusside (E) |

الفيروسات 92-93: مريض عمره 30 عاماً بالمشفى مصاب بالإيدز، تعداد CD4 50/50 ميكروليتر. عولج بعضادات اللورنافيرس، عالي الفعالية (HAART) المثلثة من zidovudine (ZDV)، Lamivudine (3TC)، indinavir، وأدوية أخرى أضيفت لسماء المريض تشمل acyclovir، clarithromycin، foscarnet، rifabutin، trimethoprim-، و sulfamethoxazole.

92. أي من الفيروسات التالية حول التدبير الدوائي لهذا المريض صحيحة؟

- (A) acyclovir فعال جداً في أخماج CMV
(B) Foscarnet أو فعالية ضد سلالات TK⁺ HSV
(C) يعرض indinavir تشكل الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(D) إن التهاب التنكس سمية محددة الجرعة لا Zidovudine
(E) سوف لن يكشف RNA الفيروسي في دم هذا المريض

93. لا تضيف جميع الأدوية التي وصفت لهذا المريض في الوقاية أو العلاج ضد الأخماج الانتهازية الناجمة عن:

- (A) البويضات البيض
(B) الفيروس المضخم للخلايا
(C) المتفطرات الطفيلية داخل الخلايا
(D) التنكس الرئوي الكاريسي
(E) التوكسوبلاسما القوندية

94. بعد حيلة طوال الليل، ثم إحضار رجل عمره 38 عاماً لفرفة الإسعاف في الخامسة صباحاً من قبل أصدقائه، في الساعات المبكرة من الصباح أصبح المريض سميح جداً ومثار وكثير الكلام. بعد ساعة واحدة أصبح مصحياً بالدوار وشاحب تعاماً ولم أصيب بالإقياء. لاحظاً أصدقائه فيما بعد أن شفاؤه وأصابه أصبحت ذات حركات تشنعية سرعوية وبدأ عليه الأهلوس. أظهر الفحص الفيزيائي في المشفى رجل جيد اليأس ومظهر يدل على الثراء وهو مثار جداً وغير متناسق. كان ضغط الدم لديه 110/180 ملم ز. تتشم القلب 100/دقيقة، وتنظم التنفس 20/دقيقة. الأعراض والعلامات الأخرى تشمل شحوب جفاف أغشية الفم، توسع حدقة، فردية حرارية وازدياد المنعكسات البترية العميقة، التشنص اليدي المقلوب في هذه الحالة بأن المريض متسمم بالـ

- | | |
|-------------|-------------------|
| Ethanol (B) | Cocaine (A) |
| Hashish (D) | Flunitrazepam (C) |
| | Heroin (E) |

95. أي من التالي أقل احتمالاً أن تكون من خصائص الاستسمام المزمن بالريصاص؟

- (A) تغذر أنبوبي حاد
(B) القمم
(C) وذمة رئة رئوية
(D) فقر دم ضد الكريات
(E) شلل العضب الكسيري

96. أي من الفيروسات التالية حول الـ reserpince خاطئة؟

- (A) يحصر آلية العامل المتوضع في غشاء الناقل المشبكي للحيويصلات المخازنة
(B) يسبب بجرعاته العالية أعراضاً تشبه الاضطراب الاكتئاب الشديد
(C) مشتق من مصدر نباتي

- (D) ارتفاع الضغط الشرياني هو استقطاب لاستعماله، ولكن نادراً ما يستعمل الآن
- (E) يستعمل في تدبير الفوكروكروميتوما
- أي من العوامل التالية تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني هو ملطمة دواء تتحول إلى الشكل الفعال في الدم؟
- (A) Clonidine (A)
(B) Doxazosin (B)
(C) Methylopa (C)
(D) Nitroprussiate (D)
(E) Verapami (E)
- أي من الممارات التالية حول الكوكائين خاطئة؟
- (A) يحصر أشية الصديوم في الأغشية المحورية
(B) يزيد الضغط الدموي نتيجة قدرته على تحرير النوازين نقرين من النهايات العصبية الودية
(C) قد يحدث بالجرعات العالية اضطراب نظم قلبي
(D) مشتق من مصدر نباتي
(E) تعطيه الموضعي قد يفيد كمخدر مريض ومحدد للتلف
- إن تناول الحمار خلال 24 ساعة (نتيجة أنواع الكثرة من dinoflagellate) لا ينصح به. وذلك لأن الحمار من المحتمل أن يحتوي
- (A) الزونج
(B) ديفان الميثيلي
(C) سائلند
(D) Saxitoxin (D)
(E) Tetradotoxin (E)
- أي من الممارات التالية حول حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينرجية خاطئة؟
- (A) يجب تقادي حاصرات بيتا غير الاصطناعية عن مرضى الربو القصبي
(B) يتم حصار كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينرجية بـ Labetalol
(C) قد يفيد Glucogen في ممانسة التشنج القلبي المحدث بحاصرات بيتا
(D) تحفي علامات تطور قرص نشاط الدرق
(E) تشمل معالجة الزرق بشكل شائع استعمال 24 ساعة Propranolol موضعي
- نشئ عمرها 35 عاماً، لم تصبح حاملاً بعد، تعاني منذ شهر من ألم عمو وألم، تشبه مزاجي خلال النورات الطيفية، قد تستفيد من استعمال الميثيل الاصطناعي لعود التقاط السيروتونين.
- (A) Amisriptyline (A)
(B) Bupropion (B)
(C) Minazapine (C)
(D) Paroxetine (D)
(E) Trazodone (E)
- رجل مدمن على الهورون عمره 23 عاماً، أحضر إلى المشفى يعاني من بطء حركة وصلابة عضلية ملحوظة ورجفان وإسهو الخط، كانت الحركات خارج الهرمية دائمة لديه، حيث أنه كان يتناول هذا العامل الصام لخلايا الأعصاب الدوامية في الجسم المغطى الأسود.
- (A) MDMA (A)
(B) MPTD (B)
(C) Ma-huang (C)
(D) Mescaline (E)
(E) Mescaline (E)
- أي من الممارات التالية حول Penazocine خاطئة؟
- (A) مسكنة على الأقل بشكل يتعادل مع الكودين
(B) تحدث توكينا
(C) تمنع كقتل ومعاكس مختلف
(D) مقلد تام على مستقبلات mu
(E) قد تتداخل مع التأثيرات المسكنة للمورفين
- رجل مصاب بالتصلب عمره 24 عاماً، عولج لعدة سنوات بالعالميريدول ولكن أصبحت لديه التأثيرات الشبيهة بداء باركنسون شدة، أوقف الدواء وبدء بالمعالجة بـ Olanzapine. أي من الممارات التالية حول المعالجة الخاطئة؟
- (A) قد تحتاج التأثيرات المضادة للتشنج عدة أسابيع
(B) تخفف بعض الأعراض السلبية للتصلب
(C) تسبب نفس الحنات

- (D) تمتلك أنفة عالية تجاه مستقبلات المبروتين أكثر من مستقبلات الدوبامين في الحزمة العصبية المركزية
- (E) أقل تأثيراً على وظيفة النخامس من الهالوبيريدول
105. مريض عمره 44 عاماً يعاني من الإدمان الكحولي أدخل ضمن برنامج معالجة للمقيمين حيث يؤكد على معالجة المجموعة وتستعمل عوامل فازماكولوجية. أعطى المريض دواءً ينقص من الرغبة في الكحول، من المحتمل أن يتداخل مع الوظائف العصبية المنظمة للبيبتيدات الأفيونية. وبما أن الدواء لم يسبب تأثيرات غير مرغوبة إذا تناول المريض المشروبات الكحولية، فيمكن تحديد الدواء على أنه
- | | |
|----------------|----------------|
| Desulfiram (B) | Bupropion (A) |
| Naltrexone (D) | Naluphine (C) |
| | Sertraline (E) |
106. امرأة عمرها 32 عاماً حضرت بألم بطني في الربع السفلي ومفرزات قيحية مهبلية حيث أظهر تلويين غرام وجود عصبيات سلبية الغرام. كان التشخيص الأولي مرض حوضي التهابي، أي من العبارات التالية حول هذه المريضة صحيحة؟
- (A) الأمينوغلوكونيدات فعالة ضد اللا هوأليات
- (B) Cefoxitin ذات فعالية ضد العصبونيات الهشة
- (C) تحتاج أخماج الكلاميديا الحوضية الانتهازية لإعطاء الأميسلين
- (D) إعطاء جرعة واحدة من Azithromycin عادة شافية
- (E) المريضة بالمرض الحوضي الالتهابي يجب أن تقبل في المشفى
107. هذا العامل، الذي يستعمل في المعالجة الكيميائية للفقوس هودجكين، هو معروض فعال للابيضاض
- | | |
|------------------|-----------------|
| Doxorubicin (B) | Dacarbazine (A) |
| Procarbazine (D) | Prednisone (C) |
| | Vinblastine (E) |
108. يستعملك الـ Bletomycin في أنظمة المشاركة الدوائية الأكثر فعالية في المعالجة الكيميائية لكارسينوما الخصية، أي من العبارات التالية حول هذا الدواء صحيحة؟
- (A) يؤثر بشكل رئيسي على الطور M من الحلقة الخلوية
- (B) مشتق من لحاء أشجار Yew
- (C) تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة
- (D) يحدث اعتلال أعصاب محيطي في أكثر من 50٪ من المرضى
- (E) قد يحدث إرشاحات رئوي وتليف
109. حضر طالب في المدرسة العليا بصداق، حمى، وسعال منذ يومين. القشع كان قليلاً وغير قيحي وأظهر تلويين غرام وجود خلايا بيضاء ولكن لم يظهر متعضيات. حيث أن المريض يبدو أنه مصاب بذات رئة لا نموذجية، فيجب عليه البدء بمعالجته بالـ
- | | |
|-------------------|-----------------|
| Cefazolin (A) | Clindamycin (B) |
| Erythromycin (C) | Gentamicin (D) |
| Trovaflaxacin (E) | |
110. أي من العبارات التالية حول Ciprofloxacin خاطئة؟
- (A) مبيد جرثومي ضد المتعضيات المتخسمة عليه
- (B) يشبه التوبازيميراز الجرثومي
- (C) هناك ازدياد في السلالات المقاومة من المكوثرات الإيجابية الغرام
- (D) أثبت أنه آمن خلال الحمل
- (E) التهاب الأوتار من التأثيرات الجانبية المحتملة
111. الدواء المفضل في تدبير تخطيط العظام الناجم عن استعمال الستيرويدات القشرية السكرية بجرعة عالية هو
- | | |
|-----------------|-----------------|
| Calcitonin (B) | Alendronate (A) |
| Oxandrolone (D) | Mestranol (C) |
| | Vitamin D (E) |
112. تشمل آلية تأثير الـ Cyclosporine
- (A) تثبيط الـ Calcineurin
- (B) الارتباط مع الـ Cyclophilin بحسب تثبيط الفوسفاتاز السيتروليمية

(C) حصار مستقبلات الأدرينوكين - 2 (11-2)

(D) تثبيط الفوسفوليبياز A₂

(E) تثبيط الطلائع المكونة لنقي العظام

113. الانسمامات المارضة بالأدينوكين والإينوفروفين شائعة الحدوث، كلا الدوائين متوفرين دون وصفة طبية (OTC) كأقراص ذات مذاق طيب قابلة للمضغ. في حالات فطرت الجرعة الأدينوكين أكثر احتمالاً من الإينوفروفين أن يسبب:

(A) عدم استقرار ذاتي

(B) تضرر كبد

(C) حماض استقلابي

(D) نقص صفائح

(E) اضطراب نظم قلبي بطيئ

الخصائص 114-115: مادة مخدرة أعطيت كجرعة وريدية (الدواء 1) بينما تم تسجيل الضغط الانقباضي والانسساطي ونظم القلب، كما هو مبين في الشكل على الجانب الأيسر أدناه، بينما تم إيقاف التسجيل، أضيف الدواء (2) (مركز). ثم إعطاء الدواء (1) مرة أخرى، كما يظهر الجانب الأيمن من الشكل.



114. حدد الدواء (1) من القائمة الآتية

- | | |
|--------------------|-------------------|
| Diphenhydramin (B) | Atropine (A) |
| Endothelin (D) | Echtholophate (C) |
| Histamine (F) | Epinephrine (E) |
| Norepinephrine (H) | Isoproterenol (G) |
| Phenylephrine (J) | Phenolamine (I) |
| | Terbutaline (K) |

115. حدد الدواء (2) من القائمة الآتية

- | | |
|--------------------|--------------------|
| Atropine (B) | Angiotensin II (A) |
| Diphenhydramin (D) | Bethanechol (C) |
| Epinephrine (F) | Endothelin (E) |
| Norepinephrine (H) | Isoproterenol (G) |
| Phenylephrine (J) | Phenolamine (I) |
| | Terbutaline (K) |

116. أي من العبارات التالية حول الـ mebendazole خاطئة؟

- (A) هو الدواء الأول المفضل في معالجة أخماج الديدان الشحمية والدموسية
- (B) يسبب تقلص حاد، الذي ينجم عن المنتجات السامة من الديدان الميتة
- (C) يجب تقاويه خلال الحمل
- (D) يشكل تراس الأنايب الدقيقة
- (E) يمتلك مؤشر علاجي مرتفع
117. في معالجة قصور الدرق، يفضل الثيروكسين عن Lithyrene لأن الثيروكسين
- (A) يمكن أن يصنع بسهولة أكبر من تقنية تاشب الـ DNA
- (B) ذو نصف عمر أطول
- (C) يمتلك أقل أخطأ تجاه مستقبلات الهرمون الدرقي
- (D) ذو تأثير أسرع
- (E) أكثر احتمالاً أن يحسن من مزاج المريض
118. أي من العبارات التالية حول محرضات إفراز الأنسولين خاطئة؟

- (A) بحمض أكتية البوناسيوم في أغشية خلية بيتا البنكرياسية
(B) يؤدي استعمالها المزمن إلى نقص الغلوكوكورتيكويد
(C) فعالة في التمثل الأول والثاني من السكري
(D) قد يكون موصوف سكر الدم شديداً بمرتكبات السلونيل يوريا الأكثر قوة
(E) يمتلك الـ Repaglinide بدء تأثير سريع ولكنه ذو مدة تأثير قصيرة جداً
119. امرأة شابة تعاني من نسيجه كونها قامت بجماع جنسي غير محمي قبل (12) الساعة، بناءً على دورتها الشهرية، تتوقع حدوث الحمل. أي من الأدوية التالية يجب عليها أن تستعمل كمانع حمل ما بعد الجماع؟
(A) Clomiphene
(B) Diethylstilbestrol + raloxifene
(C) Ethinyl estradiol + norethindrone
(D) Flutamide
(E) Letrozole + finasteride
120. فيما يتعلق باستعمال الـ Thiazolidinedione في العلاج السكري، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) هي محرضات للألزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(B) تتداخل مع مستقبلات peroxisome-proliferator-activated
(C) هيوم سكر الدم المشككة الرئيسية لها، عندما تستعمل كمعالجة وحيدة مفردة في التمثل الثاني من الغذاء السكري
(D) تنقص كلاً من ارتفاع سكر الدم الصيامي وما بعد الطعام
(E) على الرغم من أنه نادراً، يسبب troglitazone قصور كبد

مفتاح الإجابات للاختبار *

- | | | |
|------------------|--------------------|----------------|
| (24) E .60 | (3) B .29 | (5) D .1 |
| (30.29) E .61 | (4) C .30 | (1) B .2 |
| (30.29) B .62 | (9, 8, 6) A .31 | (26) B .3 |
| (30) C .63 | (23) A .32 | (20.13.9) B .4 |
| (30) D .64 | (2) B .33 | (17) A .5 |
| (29) C .65 | (9) D .34 | (16) C .6 |
| (29) A .66 | (8) C .35 | (14) E .7 |
| (29) D .67 | (34) D .36 | (15, 14) E .8 |
| (22.21) D .68 | (40) B .37 | (15, 11) A .9 |
| (29.28) E .69 | (10) E .38 | (7) A .10 |
| (59.22) A .70 | (12) E .39 | (7) C .11 |
| (51.45) A .71 | (12) E .40 | (3) B .12 |
| (45) C .72 | (15) A .41 | (1) D .13 |
| (45) D .73 | (15) C .42 | (9, 6) C .14 |
| (51.43) B .74 | (13) D .43 | (27) C .15 |
| (51.43) E .75 | (13) A .44 | (8) A .16 |
| (45.43) D .76 | (20) C .45 | (36) B .17 |
| (46) B .77 | (20) C .46 | (15) B .18 |
| (51.50.43) D .78 | (11.10) C .47 | (33) E .19 |
| (53.46) E .79 | (16) C .48 | (34) A .20 |
| (55) C .80 | (9) D .49 | (12.11) C .21 |
| (55) A .81 | (36) E .50 | (12) B .22 |
| (47) B .82 | (21) E .51 | (18) B .23 |
| (48) E .83 | (32, 23) E .52 | (19, 18) A .24 |
| (59.36) A .84 | (59, 22, 23) B .53 | (20) A .25 |
| (59) E .85 | (26, 3) D .54 | (36) C .26 |
| (48) C .86 | (25) A .55 | (2) C .27 |
| (53) B .87 | (25, 22) C .56 | (1) C .28 |
| (14) A .88 | (36, 31) D .57 | |
| (56) E .89 | (31) B .85 | |
| (59.30) D .90 | (32) D .59 | |

* (الأرقام بين القوسين هي الفصول التي يمكن إيجاد الإجابات فيها).

| | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| (42) A . 11 | (30) D . 10 | (58) D . 91 |
| (56) B . 110 | (32,28) B . 102 | (49) E . 92 |
| (57,36) C . 110 | (31) D . 100 | (49,48) A . 93 |
| (9) J . 110 | (29) C . 100 | (59,32) A . 94 |
| (10) . 110 | (32,31,23) D . 105 | (59,58) C . 95 |
| (54) B . 110 | (51,43) B . 100 | (11,6) E . 96 |
| (38) B . 110 | (55) D . 100 | (11) C . 97 |
| (41) C . 110 | (55) E . 100 | (9,6) B . 98 |
| (40) C . 110 | (51,44) C . 100 | (6) D . 99 |
| (43) C . 120 | (46) D . 110 | (12,11,10) E . 100 |

الملحق III

امتحان 2

توجيهات: كل عبارة مرقمة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو بتميمات للعبارة. اختر جواباً واحداً أو متعماً

للمبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من الآتي هو تأثير ضائع للأدوية المنبهة للموسكارين؟

- (A) نقص الحركات الحيوية
- (B) نقص إفراز الغدد اللعابية
- (C) ارتفاع ضغط شرياني
- (D) تثبيط الغدد العرقية
- (E) تقبض حدقة

2. أي من العبارات التالية حول nitric oxide خاطئة؟

- (A) يتركب النتريك أكسيد في البطانة الوعائية والدماغ
- (B) يتحد النتريك أكسيد من حويصلات التخزن بتأثير الأسيتيل كولين
- (C) يتحد النتريك أكسيد من الجزيئات ذات مصدر خارجي مثل II nitrate و II nitroprusside
- (D) يتبته النتريك أكسيد synthase بواسطة الهستامين
- (E) يتواجد النتريك أكسيد synthase بشكلين المحرض والبنوي

3. فيما يتعلق بتوزع الدواء من الدم إلى الأنسجة

- (A) يعتبر الصبيب الدموي التنسيجي عامل هام
- (B) قابلية انضلال الدواء في التنسج عام هام
- (C) تركيز الدواء في الدم عامل هام
- (D) حجم (volume) التنسج عامل هام
- (E) جميع ما ذكر أعلاه عوامل هامة

4. المستقبلات التي تتواصل بتعملها مع تعميل التيريزين كيمار داخل الخلية تكون نموذجاً لـ

- (A) مستقبلات الأسيتل كولين النيكوتينية
- (B) للبروتين G المرتبط
- (C) مستقبلات الأنسولين أو عامل النمو البشري
- (D) مستقبلات السروتينيدات
- (E) مستقبلات الفيتامين D

5. مريض مصاب باضطراب نظم قلبي سوف يتناول اليدوكاين بتمرير ثابت. التركيز البلازمي المستهدف 3

ملغ/دل. المقاربات الحرائكية الفارماكولوجية لليدوكاين في مجموع السكان هي $70 = C_{1.5}$ ليتر، $356 = C_{1.5}$ ليتر/ساعة، و $1.4 = t_{1/2}$ ساعة. إذا تسريب الوريد. ثم قياس التركيز البلازمي بعد 28 ساعة وكانت 1.5

- (A) 1.5 ملغ/دل
- (B) 2.0 ملغ/دل
- (C) 3.0 ملغ/دل
- (D) 6.0 ملغ/دل
- (E) عدم كفاية المعطيات

6. دواء جديد سوف يقيم. قبل البدء بتجربته على الإنسان. تتطلب قوانين الـ FDA الآتي:

- (A) أن يدرس الدواء عند ثلاثة أنواع من الثدييات
- (B) جميع البهائم السمية الحادة والمزمنة عند الحيوان يجب أن تقدم إلى الـ FDA
- (C) يجب أن يكون الدواء آمناً عند الحيوانات المصابة بالمرض المستهدف (المراد معالجته)
- (D) يجب أن يظهر الدواء أنه خال من التأثيرات السرطنة
- (E) يجب أن تدرس تأثيرات الدواء على الإنجاب (reproduction) على الأقل في نوعين من الحيوانات

7. الدواء الذي يعكس تأثير التسريب الوريدي البطيء لتقليل إفراز على نظم القلب هو

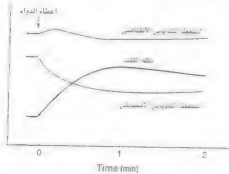
| | |
|-----------------|-------------------|
| Haloperidol (B) | Atropine (A) |
| Pilocarpine (D) | Physostigmine (C) |
| | Propranolol (E) |

١٤. قبل المريض في غرفة الإسعاف ولديه هبوط ضغط انقباضي مع دلائل تشير لوجود انزف حشوي. أي من الآتي أكثر صحة في وصف الاستجابة الذاتية لهذا النزف؟
- (A) تباطئه نظم القلب، توسع الحدقة، جلد رطب
- (B) تسرع نظم القلب، توسع حدقة، جلد رطب
- (C) تباطئه نظم القلب، جلد جاف، ازدياد أصوات الأمعاء
- (D) تسرع نظم القلب، جلد جاف، تقيض حدقة، ازدياد أصوات الأمعاء
- (E) تسرع نظم القلب، تقيض حدقة، جلد دافئ
١٥. رجل عمره 65 عاماً مصاب برزق مفتوح الزاوية. الدواء الأقل احتمالاً أن يكون ذو فائدة علاجية في هذه الحالة هو

| | |
|-----------------|-------------------|
| Epinephrine (B) | Acetazolamide (A) |
| Pilocarpine (D) | Isoproterenol (C) |
| | Timolol (E) |

١٦. دواء جديد تم إعطاؤه لجموعة متطوعين أصحاء. إعطاء جرعات وريدية منه سميت بتدلات في الضغط الدموي ونظم القلب مبيئة في الشكل أدناه. المستقبلات التي يمكن أن تكون ذات الفة كبيرة تجاه الدواء الجديد هي

| | |
|---------------------------------|---|
| α_1 و α_2 فقط (B) | α_1 و α_2 و β_1 (A) |
| M_3 الموسكارينية فقط (D) | β_1 و β_2 فقط (C) |
| | N_2 النيكوتينية فقط (E) |



١٧. مريض عمره ١4 عاماً تطورت لديه علامات تأتي بعد حقنة بالبنسلين في مكتب الطبيب. إذا تم إعطاء الأبين ثنتين حقناً وريدياً ، أي من التالي أقل احتمالاً؟

- (A) توسع القصبات
- (B) فرط بوتاسيوم الدم
- (C) هبوط سكر الدم
- (D) ازدياد الكريات البيض
- (E) تسرع القلب

١٨. ان لتسريع الفنتولامين داخل المسائل المعاشي الشوكي عند حيوان التجربة موقوف بقي من التأثير الباقض

- لتضعف الفنتولامين 14
- Clonidine (A)
- Enalapril (B)
- Guanethidine (C)

Risperidone (D)
Trimethaphan (E)

العبوات 13-14: أُنشئ رجل عمر 52 عاماً يعمل في التمديدات الصحية إلى المكتب يشتكي من بدء متقطع من الألم الصدري، وصف كإحساس ضيق لتقل فوق القفس يأتي على الجهد ويختفي بعد 15 دقيقة عندما يتوقف، بعد كامل الفحص القلبي والرئوي والتقييم التالي، وضعت تشخيصك بأنه خناق جهدي.

13. فيما يتعلق بالمعالجة الموصلة لهذا المريض، أي من التالي يصف بدقة التأثير المفيد للثروتيديسين في حالته؟

(A) توسع الشريينات الإكليلية بتقص المقاومة ويزيد صبيب الدم الإكليلي عبر الأنسجة ناقصة التروية
(B) توسع الشريينات المحيطية يزيد من عمل القلب

(C) توسع الأوردة الجهازية ينجم عنه تناقص حجم القلب الانقباضي

(D) ازدياد السيالات الودية (outflow) يزيد من الصبيب الإكليلي

(E) تسرع القلب يزيد من الصبيب الإكليلي في الانقباضي

14. دواء مفيد في الخناق ولكنه يسبب إمساكاً، ووذمة، وازدياد حجم القلب هو

Diltiazem (A)

Hydralazine (B)

Isosorbide dinitrate (C)

Nitroglycerin (D)

Propranolol (E)

15. دواء ملائم لإحداث زيادة قليلة (5-15 دقيقة) في القوة المعجمية للقلب هو

Digoxin (A)

Edrophonium (B)

Ergotamine (C)

Pralidoxime (D)

Pyridostigmine (E)

16. مريض عمره 30 عاماً لديه قصة داء سكري من النمط 1. أتى إليك يشتكي من نغمة وتجوؤها حاضمتي بعد الوجبات، خضت الإقواء بعد الوجبات في العديد من المناسبات. أظهر التقييم تأخر إفراغ المعدة وشخصت له اعتلال ممد سكري. أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة لهذا المريض؟

Famotidine (A)

Metoclopramide (B)

Misoprostol (C)

Omeprazole (D)

Ondansetron (E)

17. الأدوية التي تحصر مستقبل α_2 في الخلايا المتأثرة في النهايات العصبية الأدرنرجية

(A) تماكس تأثيرات α_1 Isoproterenol على نظم القلب

(B) تماكس بعض تأثيرات α_1 Epinephrine على ضغط الدم

(C) تماكس تأثيرات α_1 Epinephrine على الأدرينل سيكلاز

(D) تسبب توسع حدقة

(E) تنقص مستويات غلوكوز الدم

العبوات 18-19: رجل شريك في المبيعات عمره 47 عاماً تطور لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتقاني شديد وصف بالديجوكسين لحالته. إضافة لأعراض وعلامات قصور القلب، أصبح مكتئب بشدة حول حالته ذات الإنسان السيء.

18. الوصف الأكثر دقة لألية الديجيتال في قصور القلب الاحتقاني هو

(A) إنقاص الوارد من الصوديوم ينجم عن ازدياد مخازن الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية

(B) حصر مضخة الصوديوم ينجم عنه ازدياد الكالسيوم عبر أغشية الكالسيوم

(C) حصر ناقل البوتاسيوم ينجم عنه ازدياد بوتاسيوم داخل الخلية

(D) خيوط الأكتين ميوزين تكون حساسة للكالسيوم

(E) ازدياد الوارد من دخول الكالسيوم يسبب ازدياد تحرر الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية

19. بعد 6 أشهر من المعالجة بالديجوكسين، حاول المريض الانتحار بابتلاع 75 مضغطة (قرص) من الديجوكسين (0.25 ملغ كل منها). كشف من قبل زوجته و أحضرته إلى المشفى إلى غرفة الإسعاف بمساعدة

رجال الإصماف (Paramedics) ، لأن ضبط القدم 50/100 ، نظم القلب 40/دقيقة ، يجب أن يبالغ الإصماف التاجم عن طرف جرعة الديجوكسين الانتعاري بالـ:

- (A) وصف أضداد الديجوكسين
- (B) وصف الفيتامين ويديا
- (C) وصف بيكربونات الصوديوم
- (D) حقن منزويوم المصل
- (E) رفع بوتاسيوم المصل إلى 7 ملل/ليتر

العيارات 20-21: امرأة عمرها 70 عاماً سقطت منذ عامين وكسرت وركبها ، وسوف تعالج الآن من ارتفاع الضغط السوي 100/170 ملم ز.

20. عند معالجة ارتفاع الضغط الشرياني بشكل مزمن ، فإن هبوط الضغط الانتعاصي أكثر خصوصاً بـ

- Clonidine (A)
- Guafenesin (B)
- Hydralazine (C)
- Prazosin (D)
- Propranolol (E)

21. أي من الآتي يتوافق بهبوط الضغط الانتعاصي فقط خلال الجرعات الأولى الشديدة فقط؟

- Clonidine (A)
- Guafenesin (B)
- Hydralazine (C)
- Prazosin (D)
- Propranolol (E)

22. أي من العوامل التالية أقل حماية للسبيل الهضمي من التقرح الهضمي؟

- Aspirin (A)
- Celecoxib (B)
- Cimetidine (C)
- Misoprostol (D)
- Sucralfate (E)

العيارات 23، 24: امرأة عمرها 52 عاماً شُفيت في غرفة الإصماف بتمسة معانحة دوائية من حالات متعددة ، شارد المصل لديها وبحثت كالأني (القيم الطبيعية بين فوسين)

Na⁺: 140 ملل/ليتر (135-145) K⁺: 3 ملل/ليتر (3.5-5)
Cl⁻: 100 ملل/ليتر (98-107) 7.50: PH (7.31-7.41)

23. من المحتمل أن هذه المريضة تتناول

- Acetazolamide (A)
- Amiloride (B)
- Digoxin (C)
- Furosemide (D)
- Quinidine (E)

24. أظهرت بعض التمثاليات الشاذية (بدون الإصماف بالمعد) بأن المريضة سوف تصمم أكثر حاسية لتأثيرات

لسمية لجميع الأدوية العالية عما

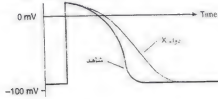
- Digoxin (A)
- Imipramine (B)
- Propranolol (C)
- Quinidine (D)
- Warfarin (E)

25. دواء ينقص الضغط الدموي ويمتلك التأثيرات مسكنة ومضاد للتشنج يعض داخل القناة الشوكية:

- Atenolol (A)
- Clonidine (B)
- Morphine (C)
- Nitroglycerin (D)
- Prazosin (E)

26. تم إعداد خمسة عينية من خزانة قلبية لتسهيل الأفعال عبر القشاء في حجرة عضلية معزولة ، تم تسجيل

كمونات النمل قبل وبعد تطبيق الدواء % ، حدد الدواء % من الطاقة التالية



Esmolol (B)
Quinidine (D)

Adenosine (A)
Ibutilide (C)
Vasopamil (E)

27. يمتلك البروبرانولول والهيدالازين أي من التأثيرات التالية الشائعة؟

- (A) تنقص قوة القلب
(B) تنقص إنتاج القلب
(C) تنقص من وسطي الضغط الشرياني
(D) تزيد من المقاومة الوعائية الجاهزية
(E) تسمع القلب

28. مزارع عمره 54 عاماً لديه قصبة حصىات كلوية مؤلمة جداً ومتكررة وذات تواتر منذ خمس سنوات. المعالجة المزمعة للملحمة لهذا المريض هي

Hydrochlorothiazide (B)
Spironolactone (D)

Furosemide (A)
Morphine (C)
Tiameterene (E)

29. مدير إداري عمره 55 عاماً لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتشائي. عولج المدرات. ألبه تأثير الـ Furosemide أفضل ما توصف بأنها

Na⁺/K⁺/2Cl⁻ حصار ناقل (B)
حصار الانهدراز كربونيك (D)

H⁺/HCO₃⁻ تتداخل بتبادل (A)
حصار التناقل المساعد Na⁺/Cl⁻ (C)

30. أي من البيبتيدات التالية ليست موسعة للأوعية؟
(A) البيبتيد الألدوني الطازج للصوديوم (ANF)
(B) البيبتيد المرتبط بمورنة (جين) الكالسيتونين (CGRP)
(C) الاندروستين
(D) المادة P
(E) البيبتيد الهوي الشغل شعوي

31. إن السيكلوكسجيناز-1 و-2 مسؤولة عن

- (A) تركيب البروستاغلاندينات من الأراشيدونيك
(B) تركيب التيكوترونيثات من الأراشيدونيك
(C) تحول ATP إلى cAMP
(D) استقلاب ثيوفيني إلى cAMP
(E) تحول GTP إلى cGMP

العبارة 32-33. غالب عمره 16 عاماً مصاب بالربو القصبي منذ ثماني سنوات. ازدادت لديه حوادث التنفس القصبي الشديدة حسيماً، طلب أن تراجع خطة علاجه.

32. أي من العوامل التالية أقل احتمالاً أن تكون ذات قيمة علاجية في جمعة التنفس القصبي الحادة الطبيعية؟

Ipratropium (B)
Nedocromil (D)

Albuterol (A)
Metaproterenol (C)
Tacophylline (E)

33. أي من التالي هو من تأثير سمي مميز للثيوفيلين؟

- (A) حصار أذني بطني
(B) بطله قلبي

- (C) اختلاجات
(E) جفاف فم
34. لا تشمل المظاهر السمية للمضادات الموضعية الآتي:
(A) طفح الحساسية
(B) التهابات (lidocaine)
(C) دودة تركيز (lidocaine)
(D) ارتفاع ضغط شرياني وإسقاطي، سكتة دماغية (procaine)
(E) حساسية متصالبة (procaine)
35. إجراء التطعيم المبكر، الذي كان يشمل استعمال المستعمل كروميس وفالفاكوتان كروميس جراحي تطور لديه صدمة عضلية شديدة، ارتفاع ضغط دموي وارتفاع حرارة، تدبير هذا المريض سوف يشمل غالباً إعطاء:
(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Danolene
(D) Naloxone
(E) Tubocurarine
36. رجل عمره 56 سنة جُل في وحدة العناية الإكليلية باحتشاء عضلة قلبية، وتحاول أن تعمل على حلّ الإلتداد الإكليلي باستعمال عامل حال للفترة، تشمل القصبة المرئية الحديثة إصابة بخصب بلعومي بالمكورات العنقودية (من شهر سابق) وزرق من السطح السفلي (شهر سبب (منذ ستة أشهر سابقة)، تشمل قائمة لشواء مريض في البار الشيم الكروي، يتناول الأمورين 325 ملغ قرص واحد يومياً منذ ستة سنوات، أي من النتائج أكثر صحة؟
(A) بسبب قسمة التقيئة، فإن جميع حالات الخثرة مضادة للاستقبال
(B) بسبب قسمة الخلع بالمقدمات، فإن الـ streptase يعمل بخفوة عالية للإصابة بالثاق
(C) بسبب قسمة الخلع بالمقدمات، فإن الستريبتوكيناز سوف يكون أقل فعالية مما هو متوقع
(D) حالات الخثرة سوف تكون ذات خطورة كبيرة لدى هذا المريض بسبب تناول الحديث للأسموين
(E) يجب عدم استعمال الـ streptokinase لدى هذا المريض لضعف بويض كروي
37. أي من الأدوية التالية تتوافق بشكل صحيح مع تعليماتها المبررة؟
(A) Erythropoietin؛ قرص الدم كبير الكريات
(B) Fibrinogen؛ نقيص؛ المضخات الناجم عن الألبومين انشوي
(C) Iron dextran؛ فقر الدم كبير الكريات الشديد
(D) Ferrous sulfate؛ فقر الدم صغير الكريات عن الحامل
(E) Folic acid؛ هيموكروماتوز
38. فيما يتعلق بالتري ميثوبريم سلفاميثوكسازول (TMP-SMZ)، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) فعال ضد بعض سلالات الـ MRSA
(B) تحدث التأثيرات المهددة للحياة من خلال الحصار التسلبي لتكوين حمض الفوليك
(C) سوف ينقص الـ folic acid من التأثيرات الجانبية الدوائية
(D) تستجيب غشائية الخواص السيليل القلبي للـ TMP-SMZ حيث تعمل كغالبية ضد المكورات العنقودية، السمية الكلوية والتأثيرات على كريات الدم الحمراء
(E) إن مركب بالتري ميثوبريم في الـ TMP-SMZ مسؤول عن تآكل حوض سكر الدم المشاهدة مشاركة بعض مركبات السلفونيل يوريا في الغاء السكري
39. أي من الخصائص المميزة للأدوية المضادة للفطريات الآتية؟
(A) Fluconazole؛ يهبط قدرة أدوية مضادة على التحرية
(B) Flucytosine؛ يسبب موت الخلايا الفطرية بارتفاع التمثيل (Thymine less)
(C) Ketoconazole؛ يهبط السيوكروم P450
(D) Itraconazole؛ يرتبط مع الأروسترويل ويشكل سمات غشائية صلبة
(E) Terbinafine؛ علاج فعال في فطار الأظفار
40. تناقص تعداد CD4 إلى أقل من 200/ميكروليتر عند مريض الإيدز وتم معالجته وقتلاً لثغ حديث ذات الرئة المكتسبة الرئوية، أي من الآتي أقل احتمالاً أن يكون فعالاً؟
(A) Penicillamine
(B) Pymethamine + sulfadiazine
(C) Azidothymidine
(D) Trimethoprim + sulfamethoxazole

41. فيما يتعلق بالأدوية المضادة للطفيليات، أي من العبارات التالية غير صحيحة؟
 (A) إن الأحماع الشاملة بالديدان الشريطية عادة ما تستجيب على الـ Praziquantel
 (B) الـ Dientrycarbomazine فعال في داء الثيلاريا
 (C) استعمل الـ ivermectin في المعالجة الكفلية لداء كلابية الذئب
 (D) الـ Mebendazole هو الدواء المفضل في معالجة أحماع الجدران المسودة المعوية
 (E) تستجيب الأحماع بالديدان النوسية والسوسية بالوسيط بشكل جيد على الـ Mebendazole
42. هذا العامل هو الدواء المفضل في الداء الأميبي الشديد وفي الخراج الكبدية، يتم تعمله إلى مركبات سمية بتوسط أنزيم البيروفات هيدروكس أوكسيد ويكتفأ الموجود في الطفيلي.
 (A) Diloxanide furate
 (B) Emetaz
 (C) Iodoquinol
 (D) Metronidazole
 (E) Paromomycin
43. فتاة عمرها 14 عاماً، أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل صديقاتها بعد سقوطها من على الحصان واصطدامها بالسياج، ثم يظهر أنها تآدت بشكل خطير، ولكن لديها سحجات وخدوش غير نظيفة فوق وجهها وذراعها، لا تتذكر هذه الفتاة المرافقة أي شخص قد أخذته بمرحلة الطفولة المبكرة ولم تعط أي لقاح لها منذ 5-4 سنوات من عمرها، هذه المريضة يجب معالجتها بالـ
 (A) صاد حيوي واسع النطاق
 (B) ديفان الكزاز والديفتريا
 (C) التتوبولين الثماني للكرزاز
 (D) ديفان الكزاز - ديفتيريا مع صاد حيوي واسع النطاق
 (E) ديفان الكزاز - الميفتيريا والفلويدون الثماني للكرزاز
44. مريض شاب مصاب بالوردة التهابية من قصور الكلية (ESRD) تم زرع كلية له من قبل قريب معطي متصال من حيث HLA والكريات الحمراء ABO المتطابقة. تم معالجة المريض المستقبل للزرع بالميكوسبورين للوقاية من الرفض، أي من العبارات التالية حول هذا الدواء الشرح للعناية خاطئة؟
 (A) ينقص الميكوسبورين من تفعيل عامل التسلسل للأنترولوك-2
 (B) لا يمتلك الميكوسبورين تأثيرات مباشرة على الاستجابات المناعية بتوسط الخلايا البائية
 (C) تظهر نقي العظام معقد بالوردة
 (D) يحدث نسبة كبيرة بأكثر من 10٪ من المرضى
 (E) قد يحدث اختلاجات في حال الجرعة الزائدة
45. خاتمة نتيجة عيئة أجبرت سائلة تعيش في رفاة أن تمكث في شقة سكنية ضعيفة التهوية لعدة أيام، خلال هذا الزمن، نشعر لدى جميع أفراد العائلة قليل من الغثاس، صداع، ودوخة، الفتاة الأصغر في العائلة أصبحت مصابة بتخفيف ذهني ويدات تنفس بسرعة، ولم أصيبت بالإشعاع، أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى المحلي. حالة المريضة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
 (A) استنشاق أو شم المصمغ
 (B) تناول دهانات حاوية على الرصاص (pica)
 (C) استنشاق أول أكسيد الكربون
 (D) سوء تغذية
 (E) تسمم بثاني أكسيد الكبريت
46. مريضة شابة تستعمل مانع حمل فموي سوف تعالج من سمل رئوي فصحت أن تستعمل وسيلة إضافية لمنع الحمل حيث أن فعالية العوامل المنوية تنقص عموماً إذا احتوى نظامها العلاجي الآتي:
 (A) Amikacin
 (B) Ethambutol
 (C) Isoniazid
 (D) Pyrazinamide
 (E) Rifampin
47. أي من العبارات التالية حول التسمم بالمعادن الثقيلة خاطئة؟
 (A) قد يحدث التهاب معدة وأعضاء أخرى، جاد يتناول أقراص الحديد
 (B) استعمال succimer الخالب هو التدبير القياسي للتسمم بالنيحاس
 (C) تناول دهان الـ flaking هو مصدر للتسمم بالرصاص لدى الأطفال الباقين
 (D) إن راحة النوم خلال التسمم، ويزاد ذو قوام سائي ردي "Rice-water" هي علامات التسمم ناجم عن الزئبق غير العضوي
 (E) قد يحدث التهاب الرئوي بعد استنشاق أبخرة الزئبق
48. يقيس استنشاق أول أكسيد الكربون من الأسباب الرئيسية للوفيات بالتسمم في الـ USA أي من العبارات التالية

حول هذا السم وتغيره داخلية

- (A) إعطاء الأكسجين (100٪) عن طريق كامعة ملازمة محكمة يجرد البدء بها مباشرة
(B) سوف يثبت التشخيص العددي بقياس المستوى الدموي للتأثيرات بـ ١٥ دقيقة
(C) أكسجين مفرط التوتر (2-3 mmHg) يرمي به عادة للمرضى المصابين بـ ECG، أو مرضى غياب الوعي، أو الحامل
(D) قد يحدث شوب عصبي دائمة عند الأحياء بالتسممات الشديدة
(E) الأنشطة المخاطية الحمراء و أسرة الظهر المنخفضة النهائية موجودة بأكثر من 90٪ من الحالات
46. أي من العبارات التالية حول صفات الفلوروكلونولون خاطئة؟
(A) يشمل طيف السيروتونين/السيروتونين المضاد للحساسية العوازل الممرضة الشائعة في الجهاز الهضمي التشنجي والسيل الهضمي
(B) قد تتداخل الفلوروكلونولون مع استقلاب الكولاجين
(C) يمتلك Levofloxacan فعالية جيدة ضد العوامل الممرضة المسببة لألمع السيل التنفسي العلوي
(D) تشمل آليات المقاومة طفرات محددة في الجين والموتة على RNA بوليميراز المعتمد على DNA.
(E) يمسب sarafloxacin نسبة عالية من الحساسية للضياء.

47. هذا الناقل العصبي، المتوضع في النخاع الشوكي، حساس للأعصاب الحركية عن طريق إزدياد ناقلية

- نواقل الكالسيوم
Serotonin (A)
Dopamine (B)
Glycine (C)
Acetylcholine (D)
Substance P (E)

51-52: قام قسم الأبحاث في شركة ميديالانية بتجديد فحص أدوية جديدة ذات تأثيرات حاصرة مستقبل، يمتلك كل منها فعالية علاجية جيدة، نسبة تأثيراتها الحاصرة تتغير في الجدول التالي، حيث أن كلا من هذه الأدوية محبة للسم وتشتت عبر الحاجز الدموي الدماغي. فمن المتوقع أن تمتلك تأثيرات عصبية مركزية

التأثيرات الحاصرة لمستقبلات الحامض الأميني GABA

| الدواء | نسبة التوزيع (B) | كولتريج (C) | مخاطبات (D) | (A) GABA |
|--------|------------------|-------------|-------------|----------|
| A | +++ | +++ | +++ | + |
| B | + | + | + | ++ |
| C | + | +++ | +++ | + |
| D | + | + | + | +++ |
| E | ++ | + | + | + |

الملاحظ: عدد (+) يشير إلى شدة التأثيرات الحاصرة.

51: بناءً على هذه الموجودات المثبتة في الجدول أعلاه، أي دواء أكثر احتمالاً أن يتسبب أعراض داء باركنسون؟

- (A) دواء A
(B) دواء B
(C) دواء C
(D) دواء D
(E) دواء E

52: بناءً على البيانات الموجودة في الجدول أعلاه، أي دواء أكثر احتمالاً أن يخفف حدة الاختلاجات

- (A) دواء A
(B) دواء B
(C) دواء C
(D) دواء D
(E) دواء E

53: شاب عمه 20 عاماً أصبح معتمد فيزيولوجياً على الاستعمال غير القانوني "L" seconbarbital. "L" يعني من

أعراض سحب شديدة تشمل القئ، الإقياء، هذيان واختلاجات دورية. أي من الأدوية التالية سوف لن تقلق هذه الأعراض؟

- Chlordiazepoxide (B)
Mideazolam (D)
Isuriprone (A)
Diazepam (C)
Phenobarbital (E)

54. الفلوروديازيبينات أقل فعالية في

- (A) أعراض سحب الكحول
(B) نظام التخدير المتوازن
(C) التخدير البطني أفرط جرعة الـ Phencyclidine
(D) اضطرابات النوم أو القهري
(E) رهاب المجتمع

55. تناول شخص معطول مضاد للتجمد يحتوي على الأيتان ثلوكول وأحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى.

- أي العبارات الثلاثة حول هذه الحالة من التسمم خاطئة؟
(A) يستلزم التحاليل في المفاصل
(B) من المحتمل أن يوصف الإيثانول في التخدير
(C) الحماض الاستقلابي كثير الاحتمال
(D) بلورات الإكزالات قد تتواجد في البول
(E) سوء وظيفة كلية سوف تشمل بقع بياض لامة (تشبه العاصفة الثلجية)

56. أي من الأدوية التالية تمتلك تأثيرات مضادة للاختلاج بحصرها لأشعة الصوديوم في الأغشية العصبية؟

- Acetazolamide (A)
Carbamazepine (B)
Diazepam (C)
Gabapentin (D)
Vigabatrin (E)

57. امرأة شابة تعاني من الاختلاجات عضلية إرتجائية تتناول دواء واحد فعال (حوض الفالبروات) كمعالجة

ويجده. وحيث أنها تشغل العمل، قد قام طبيبها بتعديل الدواء إلى علاج آخر بديل ذو فعالية قليلة كمثوره للأشعة. أي من الأدوية التالية تكون فعالة ضد الاختلاجات العضلية الإرتجائية ولكن غالباً ما تحدث ناعسان شديداً لدى المرضى بالجرعة المطلوبة للسيطرة على الاختلاج؟

- Carbamazepine (A)
Ethosuximide (B)
Clenazepam (C)
Lamotrigine (D)
Topiramate (E)

58. فيما يتعلق والتأثيرات الفارماكوديناميكية للمخدرات الموضعية، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

- (A) جميع المخدرات الموضعية ذات الروابط الأستية موصلة للأوعية
(B) تسبب الأميدات نسبة عالية من التفاعلات التحسسية
(C) الأشكال الأخذة للبروتين (شاردة الهيدروجين) من هذه الأدوية تتميز ببلبات الأشعة الحيوية.
(D) الأشكال المشحونة من المخدرات الموضعية تسبب حصال الألياف الصوديوم الشاربية معتمدة على الاستعمال
(E) الألياف العصبية نوع A (ألف) حساسة جداً للتخدير

59. أحضر مريضاً إلى غرفة الإسعاف تعاني من جرعة مفرطة من دواء محظور (غير سمح به). كانت مثارة، ولديها أفكار مضطربة، تعاني من الزواريات وسماع أصوات، الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن

- حالتها هو
(A) GABA - hydroxybutyrate (GHB)
(B) الحشيش (hashish)
(C) الهيروين (Heroin)
(D) الماريغوانا (Marijuana)
(E) ميث أمفيتامين (Methamphetamine)

60. مريض سوف يخضع لعمال جراحية أعطى دواء مخملي عضلي. لاحظت الممرضة موهوم في الشريط

الدموي والزيادة متزامنة الطرق الموضعية مباشرة بعد الحقن. الأشياء الأوبدي للـ diphenhydramine يعيد تسرع الشريط الشرياني وقطر الطرق الوريدية المحلية الموضعية. كان نتائج الدمى الحشيش المستعمل من المحتمل أنه كان

- Atracurium (A)
Baclofen (B)
Diazepam (C)
Tubocurarine (D)
Vecuronium (E)

61. يحتوي الجدول التالي على بيانات حول خصائص مركبين مختلفين تحت الدراسة للاستعمال كمعدلات

استنشاقية

| خصائص المخدرات الاستنشاقية | | |
|--|----------------------------|--------|
| التركيز النسبي الانعكاسي للمخدر في الأنسجة % | معدل الانتعاش (الدم/الغاز) | المخدر |
| 0.1 | 0.6 | A |
| 0.4 | 1.4 | B |
| 0.6 | 5.5 | C |
| 0.3 | 2.3 | D |
| 1.75 | 1.8 | E |

المعامل الأكثر احتمالاً أن يمتلك نسبة الشفاء الأقل من تأثير المخدر هو

- (A) المخدر A
(B) المخدر B
(C) المخدر C
(D) المخدر D
(E) المخدر E

62. أي من العبارات التالية حول المسكنات الإفيونية خاطئة؟

- (A) تتعاكس التأثيرات المسكنة لـ Mebhidone و Naloxone
(B) يمتلك Codeine تأثيرات مضادة للسعال بجرعات أقل من الجرعات المسكنة
(C) يمتلك Morphine جاذبية حيوية هضمية محدودة
(D) Nalbuphine أقل احتمالاً أن يثبط الوظيفة التنفسية من الـ meperidine
(E) يتطور التحمل تجاه التأثيرات العينية والهضمية بسرعة خلال المعالجة المزمنة

63. التخلف العقلي، صغر حجم الرأس وعدم تطور منطقة منتصف الوجه عند الوضع شترافق مع إصابة

الاستعمال المزمن الوالدي لـ:

- Cocaine (B) Amphetamine (A)
Mescaline (D) Ethanol (C)
Phencyclidine (E)

64. بعد تناول وجبة طعام تحتوي على سمك السردين، الحينة، والخمر، الأحمر، أخذ المريض الدوائي المضاد للاكتئاب حاصص يداني من نوبة ارتفاع ضغط شرياني، الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن ذلك هو:

- Bupropion (A) Fluoxetine (B)
Imipramine (C) Phenelzine (D)
Trazodone (E)

65. رجل عمره 54 عاماً، بعد إصابته بالسكتة الدماغية، تطور لديه تشنج عضلي ملحوظ، عدد من حالات التشنج يمكن استعمالها لانقاص تشنج العضلات دون فقدان هام النعوية العضلية، أي من الأدوية التالية

سوف لن تؤثر عند هذا المريض؟

- Cyclobenzaprine (B) Baclofen (A)
Diazepam (D) Dabulene (C)
Tizanidine (E)

66. مريضة سوف يجري لها عمل جراحي عمرها 48 عاماً تم تخديرها وريدياً بإعطاء propofol ثم وضعت

على isoflurane كمخدري للتشنجات الهيكلية، أعطيت في نهاية العمل الجراحي glycopyrrolate، وتم تدمير الألم بعد العمل الجراحي بإعطاء المورفين وريدياً، أي من العبارات التالية حول الأدوية المستخدمة في هذه الحالة أكثر صحة؟

- (A) إن استمرار تسريب الـ propofol مضاد استقطاب بسبب تأثيراته المثبطة
(B) يعني الـ glycopyrrlate من التأثيرات القلبية الفعالة للبريدوستميتين
(C) إن التحزيمات العضلية الناجمة عن vecuronium تسبب الألم بعد العمل الجراحي
(D) من المحتمل أن يسبب البيريدوستميتين تأثيرات عصبية مركزية
(E) يمتلك الـ Isoflurane تأثيرات مريحة للعضلات الهيكلية أقل من المخدرات الانشائية الأخرى
67. امرأة تتناول الـ Haloperidol تطول لديها جملة من التأثيرات غير المرغوبة والتي تشمل انقطاع طمثها، تشدي رؤوس وطفيفة خارج هرمية تشمل بطء الحركة و صلابة عضلية ورجفان على الراحة، ووصف لها طبيبها النفسي دواء جديد مضاد للتشنج حيث يحسن الأعراض السلبية والإيجابية للفصام مع بعض التأثيرات الجانبية التي تنجم من حصار مستقبل الدوبامين. منذ ذلك لم تعد اختبارات الدم الأسيوية ضرورية. الدواء الموصوف من قبل طبيبها النفسي من المحتمل أن يكون
Bupropion (A)
Clozapine (B)
Nefazodone (C)
Olanzapine (D)
Sertraline (E)
68. إن الـ Naloxone سوف لن يعاكس
(A) التأثيرات المسكنة للمورفين عند مريض السرطان
(B) التأثيرات الدوائية الناجمة عن تقبل المستقبلات الأفيونية μ
(C) فطري الجرعة المسكنة الأفيونية عند مريض موصوف على الـ methadone كمسكنة
(D) تقبض الحقة عن الـ levorphanol
(E) تثبيط التنفس الناجم عن فطري جرعة nefazodone
69. أي من العبارات التالية حول الأدوية في داء ماكنسون خاطئة؟
(A) إضافة استعمال الـ entacapone مني على قدرته على تثبيط كاتيكول - O - ميثيل ترانسفيراز (COMT)
(B) تناقص التأثيرات غير المرغوبة العصبية عند يشارك الـ carbidopa مع الـ levodopa
(C) الـ pramipexole هو مثقل غير أرغوت للدوبامين
(D) استجابة التثوج (ظاهرة الفتح والإغلاق on = off phenomena) شائعة عند المرضى المعالجين بـ levodopa
(E) ميثادات عود النقاظ السيروتونين الاصطناعية (SSRIs) يجب تجنبها إذا كان المريض يتناول الـ selegiline
70. ثم وضع برنامج لخمسة مرضى لإجراء عمل جراحي صغير خلال ثلاثة أسابيع يستعمل الـ succinylcholine لإحداث الارتخاء العضلي. القيم المخبرية الدموية المختارة لكل مريض مبينة في الجدول أدناه.

| رقم المريض | القيم الطبيعية 20-8 وحدة/لتر | Aspartate aminotransferase تسرجون البولة السمية (BUN) القيم الطبيعية 18-7 ملغ/دول | Bilirubin (تقديرية) القيم الطبيعية 0.2-1.2 |
|------------|------------------------------|--|--|
| | | | |
| 1 | 23 | 12 | 0.5 |
| 2 | 6 | 30 | 0.5 |
| 3 | 13 | 14 | 1.8 |
| 4 | 26 | 25 | 0.9 |
| 5 | 18 | 6 | 0.4 |

أي مريض أكثر احتمالاً أن يعاني في مثل تقييمي مدد تالي لإعطاء جرعة من المسكنات كورلين؟

- (A) المريض 1
(B) المريض 2
(C) المريض 3
(D) المريض 4
(E) المريض 5

العبارة 71-72: أتى رجل شاب إلى مجمع صحي مصحاً بإرتقان بولي تناسلي بدءاً على تكوين غرام تبين أنه ناجم عن التيمسريات البنية. تبين بالسؤال أن المريض اكتسب الارتقان خلال عطلة خارجية. الطبيب كان مهتماً حول المقاومة الدوائية للمكورات البنية، لاحظ ذلك بأن المريض يعاني من تفاعل تأقي تجاه التيمسيلات G أعطى له منذ 6 أشهر سابقة.

71. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة السيلان البني عند هذا المريض وهي أمثلة الاستعمال؟
 (A) Amoxicillin-clavulanate
 (B) Ceftriaxone
 (C) Clarithromycin
 (D) Ofloxacin
 (E) Tetracycline
72. الطبيب مهتم أيضاً حول إمكانية التهاب الإحليل بغير المكورات التبية عند هذا المريض. عادة ما تصانصل مثل هذه الأضماخ بإعطاء جرعة واحدة من
 (A) Azithromycin
 (B) Doxycycline
 (C) Erythromycin
 (D) Tetracycline
 (E) TMP-SMZ
73. أي من العبارات التالية حول آليات تأثير المضادات خاطئة؟
 (A) ارتباط الأمينوغليكوزيدات مع ما تحت الريبوسومي يمكن أن يحصر تركيب البروتين الجرثومي البشري.
 (B) تثبيط السيفالوسبورينات مع PBP's وتعمل الأزيثيمات الذاتية فتسببهم في تأثيرها البند الجرثومي.
 (C) تثبيط الفلوروكينولونات التيوبوايزوميراز II و IV الجرثومي
 (D) أدخلت ال Streptogramins حديثاً كمضادات لتركيب الحمض النووي الجرثومي
 (E) يثبط الماكتروميسين تركيب خلاصة سلاسل الببتيدوغليكان الخلوية في جدار الخلية الجرثومي
74. امرأة عمرها 26 عاماً مصابة بالتهاب فصيحات مزمن تعيش في منطقة من البلدة حيث يكون الشتاء فيها قاسياً، تصبح مريضها باستعمال وقائي للتتراسيكلين عن طريق الفم خلال فصل الشتاء. أي من العبارات التالية حول الدواء خاطئة؟
 (A) قد ينقص الحليب من امتصاصه الهضمي
 (B) نقص تركيزه داخل الخلية هو إحدى آليات المقاومة الجرثومية
 (C) إطرأها الرئيس عن طريق الاطراح الصفراوي
 (D) يجب أن توقف المريضة العلاج للتتراسيكلين إذا أصبحت حاملاً
 (E) قد يحدث داء المبيضات المهلي خلال المعالجة
- العيارات 57-76. عامل في شركة تأمين عمره 52 عاماً، يتناول علاج كيميائي من أجل ابيضاض الدم أعطي ال cefazolin حقناً عضلياً (500 ملغ) لمعالجة ذات الرئة بالمكورات الرئوية بعد بضعة دقائق أصبح لديه وزيز وتطور الانعاج شروي وهبط ضغط الدم لديه بشكل ملحوظ، ثامفى المريض بعد إعطاء dexamethasone-epinephrine والموائل.
 أي من العبارات التالية حول هذه الحالة أكثر صحة؟
 (A) يجب عدم استعمال الجيل الأول من السيفالوسبورينات عند هذا المريض الذي من المحتمل أن يكون مثلب مناعياً
 (B) سوف يكون الستيروايسين أكثر فعالية من المكورات الرئوية عند مريض مثبط مناعي
 (C) سوف يكون من المفضل استعمال ال nafcillin عن هذا المريض
 (D) البنسلين G هو الدواء الأكثر ملائمة من أجل ذات الرئة بالمكورات الرئوية
 (E) كان من الممكن تفادي هذا التفاعل برفض جرعة الدواء
76. فيما يتعلق بالتفاعل الدوائي في هذه الحالة، أي من العبارات التالية خاطئة؟
 (A) كان من المحتمل أن يكون التفاعل أقل شدة إذا أعطيت جرعة اختبار (50 ملغ) من الميفلثرويلين في البداية
 (B) إن التفاعلات من هذا النوع هي أكثر تواتراً بعد استعمال البنسلين من السيفالوسبورينات.
 (C) إن الاختبار الجلدي بمحلول مخفف من السيفالازولين هو استعمال وروثني لكشف فرط الحساسية
 (D) التفاعل كان يتوسط ال IgE
 (E) كان ذلك من التفاعل التحسسي نوع I
77. أي من العبارات التالية حول مجموعة الماكروبيد من المضادات الحيوية؟
 (A) يترافق التهاب الكبد الوبائي مع استعمال ال erythromycin estolate
 (B) يمتلك ال clarithromycin فعالية ضد المتفطرات العفيرة داخل الخلية
 (C) السيتويات التنسجية الغالبية، نصف العمر الحيوي الطويل، التداخل الدوائي القليل من الملامح المميزة azithromycin
 (D) تشمل المضاعفات الحساسة على الماكروبيدات المكورات ايجابية الغرام، المضطربات والكلاميديا
 (E) تسبب فعالية الأزيثيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية يحدث بشكل شائع أثناء المعالجة بال erythromycin

78. رجل عمره 30 عاماً إيجابي HIV ولديه تعداد CD4 40/ميكروليتر والتحميل الفيروسي لـ RNA 11,000/مل. يشمل نظامه العلاجي مؤلف من ثلاثة أدوية مضادة للفيروسات (HAART) مؤلفة من zidovudine, didanosine, و ritonavir. استعمل الستاتين في داء اليهضات القوية، وفي الأسبوع الأخير بدء مريض الكيتونازول باستعمال dronabinol بسبب نقص وزنه، أي من العيارات التالية حول هذه الحالة ليست صحيحة؟

- ملغم مر واضطراب هضمي باستعمال ritonavir يعيق مطاوعة المريض
- قد يزيد الكيتونازول من المستويات الدوائية لـ ritonavir
- ينقص الـ ritonavir المستويات الدوائية لـ dronabinol
- يجب مراقبة فعالية الأميلاز الهضمية
- إن كوكبتل الأدوية المتعددة المضادة لـ HIV يجب أن تبعد تطور المرض

العيارات 79-80: مريضة عمرها 73 عاماً لديها سوء وظيفة رئوية مزمنة تتطلب زيارة يومية لشخص الأمراض التنفسية، ثم قبولها بالشخص بذات الرئة، وليس واضحاً فيما إذا الخمج مكتسب بالتجمعات أو بالشخص.

79. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالتجمعات، التغطية يجب أن تشمل الكوربات الرئوية والعوامل الممرضة غير التوطدية، في هذه الحالة، الدواء الأكثر ملائمة لمعالجة هذه المريضة هو

- Ampicillin + tobramycin
- Ceftriaxone + erythromycin
- Penicillin G + norfloxacin
- Ticarcillin-clavulanic acid
- Trimethoprim-sulfamethoxazole

80. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالشخص، التغطية يجب أن تشمل شبه العصية الكولونية، الكوربات الرئوية واللاهوائيات، في هذه الحالة المعالجة التجريبية من المحتمل أن تشمل الإصطاء، حقناً لـ

- Amoxicillin-clavulanic acid
- Cefazolin + metronidazole
- Imipenem-cilastatin
- Quinupristin-dalfopristin
- Vancomycin + piperacillin

81. أي من العيارات التالية حول آليات المقاومة الدوائية المضادة للفيروسات خاطئة؟

- مقاومة الـ CMV لـ Ganciclovir يمكن أن تشمل طفرات في موزلة الثيموسين ديفازيل الفيروسي.
- الـ Fanciclovir فعال ضد سلالات HSV ذات TK⁺
- إن الطفرات المحدودة في الترميز التماسح العكسي تؤدي إلى المقاومة تجاه الـ zidovudine
- تتجم المقاومة تجاه الـ didofovir عن تبدلات في DNA بوليميراز الفيروسي
- يوجد هناك مقاومة متضاربة غير تامة بين الـ squinavir ومثبطات البروتياز الأخرى

82. مريض ذكر مصاب بالإيدز وتعداد CD4 لديه 50/ميكروليتر، وضع على معالجة بأدوية متعددة مؤلفة من zidovudine, TMP-SMZ, ritonavir, lamivudine, fluconazole, claritromycin, drenabinol, acyclovir.

الدواء الأكثر احتمالاً أن يعطي فعالية وقائية ضد أخطاج المستشفيات في السحب هو

- Acyclovir
- Clarithromycin
- Fluconazole
- Ritonavir
- TMP-SMZ

العيارات 83-84: مريض مصاب بملقوما لاهودجكن منتشره يعالج بنظام مشاركة علاجية (BACOP) الذي يشمل prednisone, doxorubicin, vincristine, cycophosphamide, bleomycin, و prednisone.

83. فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية، أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث؟

- سمية قلبية
- التهاب مثانة نزفي
- نقص سكر الدم
- اعتلال أعصاب محيطي
- تليف رئوي

84. يعتقد أن الـ Dexamethasone يحمي من سمية هذا الدواء المستعمل في نظام (BACOP).

- Bleomycin (A)
Cyclophosphamide (B)
Doxorubicin (C)
Prednisone (D)

85. بعد ولادة طفليها السليم، بدأت المرأة تتزف بشدة بسبب فشل الرحم على التلقاض. أي من الأدوية التالية

- يجب أن تعطى لهذه المرأة؟
Demopressin (A)
Octreotide (B)
Oxytocin (C)
Prolactin (D)
Trimetoprim (E)

86. أي من العبارات التالية حول مضادات الأندروجين خاطئة؟

- (A) تستلحق الأستروجينات أن تقص من المستويات الدورانية للأندروجينات الحرة
(B) تمرض المرأة الحامل لا Finasteride قد يسبب ثالث الأضغاض التناسلية الشاذة عند الجنين الذكر
(C) Flutamide هو معاكس لمستقبل الأندروجيني
(D) Leuprolide يثبط بشكل غير مباشر تركيب الأندروجين داخل النشا
(E) يحصر D Oxandrolone استقلاباً مستقبليات الأندروجين في النسيج العظمي

87. بناءً على المعطيات في الجدول أدناه فيما يتعلق بالحساسية الجرثومية للأدوية المضادة للجراثيم، أي من الأدوية المدونة يبدو أنه الأفضل اختاراً في معالجة التهاب الأذن الوسطى العادة؟

- Amoxicillin (A)
Ceftriaxone (B)
Ciprofloxacin (C)
Erythromycin (D)
TMP-SMZ (E)

| حساسية المستعمرات المؤلفة لشدة الجراثيم من مصادر غير مؤلفة | | | | | |
|--|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|
| حساسية المستعمرات | | | | | المستعمرات |
| TMP-SMZ | Erythromycin | Cloxacillin | Ceftriaxone | Amoxicillin | المستعمرات |
| 70 | 20 | 98 | 99 | 50 | التهبتية الكبريتية |
| 87 | 23 | 97 | 93 | 5 | المستعمرات المتعدية |
| 90 | 98 | 98 | 98 | 90 | كيسات الدموية |
| 96 | 91 | 96 | 86 | 20 | موتيسيل المتعدية |
| 88 | 100 | 98 | 20 | 8 | Proteus mirabilis |
| 39 | 90 | 85 | 97 | 33 | Proteus mirabilis |
| 50 | 50 | 85 | 87 | 84 | الكورات المتعدية الحادة |

88. بشكل مشابه لـ dexofensidine، فإن الـ dphenhydramine أكثر احتمالاً أن

- (A) يستعمل في مثانة الربو القصص
(B) يستعمل في معالجة مرض القلس المعدني الحرس
(C) يسبب اضطراب نظم قلبي بفرط الجرعة
(D) يثبط فعالية في الوقاية من دوران الحركة
(E) يزيد التركيز المصلي لـ Warfarin

89. أي من الأدوية التالية يمكن أن تقلل مسافة PR وتزيد من تلمس القلب؟

- Digoxin (A)
Lidocaine (B)
Procainamide (C)
Quinidine (D)
Verapamil (E)

90. أي من الأدوية التالية تثبط تركيب الهرمون الدرقي بمنع ارتباطه جزئيات الـ thyroglobulin؟

- Dexamethasone (A)
Iodate (B)
Lithium (C)
Methimazole (D)

91. مريض يعاني من ألم شامع عن طأن بعرجله الأخيرة يحتاج إعطاء مسكن قوي، إذا استعمل Meperidine، فمن غير المحتمل أن يسبب.
- (A) إمساك
(B) اعتماد
(C) تقيض حدة
(D) تثبيط تنفسي
(E) تشنن التحمل
92. ما هو الدواء المفضل من الآتي في تدوير انتظم القلبي الذي يحدث في سياق المعالجة بالديجيتال؟
- (A) Amosarone
(B) Lidocaine
(C) Propranolol
(D) Sotalol
(E) Verapamil
93. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعملة في اضطرابات التخثر خاطئة؟
- (A) يعتمد على زمن aPTT لقياس التأثير المضاد للتخثر للهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW)
(B) يزداد السميته من الفعالية المضادة للتخثر لا warfarin
(C) تنقص مضادات التخثر الكومارينية من فعاليات عوامل التخثر IX, VII, II و X
(D) الهيبارينات آمنة عند الرضعة الحامل
(E) تنقص المعالجة بالكواسترامين من التأثير المضاد للتخثر لا Warfarin
94. ينقص هذا المركب من الحاجة لنقل الصفائح الدموية عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية للسرطان.
- (A) Cyanocobalamin
(B) Erythropoietin
(C) Interleukin
(D) Iron dextran
(E) Tranexamic acid
95. امرأة عمرها 54 عاماً مصابة بفرط كوليسترول الدم الشغورية سوف تستعمل بعناية دوائية مع ال atorvastatin niazin. بهذه المشاركة من الأهمية إجراء مراقبة شديدة للعلامات والآثار:
- (A) نقص المحييات
(B) حصيات المرارة
(C) الحماس الليثي
(D) الاعتلال العضلي
(E) الانسداد القروي
96. دواء يعطى عن طريق الوريد (IV) لشخص مفرط، إنه، تم تسجيله في نسخة من دواء، يظهر الشكل أدناه المنطق العموي الانقباضي والانبساطي استجابة للنساء 100، حدد:



- (A) Angiotensin
(B) Epinephrine
(C) Isoproterenol
(D) Norepinephrine
(E) Phenylephrine
(F) Terbutaline
(G) Tyramine

97. أي من العيارات التالية حذن أنسفة المالحفة المضمفة بالهرمون (HRT) من أجل الدورة الشهرفة هف مصمفة؟
 (A) تشمل عموماً عس ال Progestin لإلتقاس خطورة سرطان باطن الرحم
 (B) لقد جفن هف التحداف السررففة إلتقاساً لهجماف الشقففة
 (C) تشمل المستروئفداف أنشف تحت السفوفوكروم P450
 (D) ففب تقادففا عند النساء الفوافف لفهفن فصفه داء سفرف
 (E) تستعمل بنفس الحرفف المؤثرة من السفوفئفداف كما هف فف موانع الحمل الففوففة المشركة
98. إن فرط تفرس الدم والتفرس الفرفلف التفرس التاجف عن عوز الفروففن C معروف كتأففر مفكر ففر مرفوف للمعائفه ما:
 Clopidogrel (B)
 Aspirin (A)
 Streptokinase (D)
 Heparin (C)
 Warfarin (E)
99. أي من الأدوية التالففة أكثر اصطفافلفة فف الفوقاف من تكرر الفرففاف الضفصففة عند المرضف المعستعملف للـ NSAIDS من أجل التهاب المفاصل الفرفوافف؟
 Valproic (A)
 Nitroglycerin (B)
 Metoprolol (C)
 Omeprazole (D)
 Ranitidine (E)
100. ففب عمره 24 عاماً لفه فصفه صفر جرفف معافف بمعضاداف الإلتقاف لعدة سنوات، ففناول فافلاً valproic acid، وهو ففر ففال ففافاً وطفففة المصفس وصف له دواء جفففد كعلاج إضافف للصرع الجرفف، لسوء الحظ فطور لدف المرضف إلتقال البصره الففر السفس، الفواء الففففد الفوصوف كان:
 Gabapentin (B)
 Felbamate (A)
 Tiagabine (D)
 Lamotrigine (C)
 Vigabatrin (E)
101. إرمال هذا الفواء قد ففب مقارفة جفففة فف معائفه الاضطرفاف الاكتابفة الرافصفة ففب فطفر أنه ففر كمعاففد، إستمفلفاف فف الأفرفففة فف الجملة المصفففة.
 Bupropion (B)
 Amitriptyline (A)
 Mirtazapine (D)
 Citalopram (C)
 Paroxetine (E)
102. أي من العفارف التالففة حول الأدوية المساففة لافففرفاف الففم الفففف فافففة؟
 Avanosine J: هو الدواء الففصل فف مرضف ال cardioversion المصاففن فاضطرب ففم عففف افففف فففس
 (B) فاففد ففصفه ال angiotensin II
 (C) فففس Procainamide فافففة ففصففة بالفففة الففامفة
 (D) الشفب الفرفوف وسوء وطففة السرف ففففف كتأففراف ففر مرفوففة لا Amiodarone
 (E) اضطرب الففم Torsade de pointes فافلاً ما ففرفاف بالفوففة الفف فففل مدة كمون العمل
103. أي من التأففراف التالففة أفوففة، أسفلفاف مصمفة؟
 Amphetamine: داء الزفابفر
 Bupropion: الففل الففاد
 Fluoxetine: الأفوق
 Risperidone: داء باركنسون
 Trazodone: اضطرباف فففس الفففاف
104. فف من الشاففاف الفرفب السفس، الفرفاف ففر مصمفة؟
 Glucagon: Hera Mocker (B)
 Acetylsalicylic Acid: Aspirin (A)
 Ethanol: Methanol (D)
 Nifedipine: Nifedipine (C)
 Phenytoin: Phenytoin (E)
105. هذا العمل ففر الفففس لففففة الففوففة فففسمل ففشل ففلف كمرفب فف إلفففة الففالففة الففماففة للسرطان الشفس فففسمل لفوففا لاففففكسن (NHL) وسرطاناف السفس، إفففاف ال (mesa)

- (A) Cyclophosphamide
(B) Cytarabine
(C) Flutamide
(D) Methotrexate
(E) Vinblastine
106. فيما يتعلق بالـ *Rhinovir*، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) يحصر الانتشار الأنزيمي للطلائع البروتينية المطلوبة لتشكل الجسيمة الحموية لـ HIV
(B) بذانة مركزية ومقاومة على الأنسولين من التأثيرات غير المرغوبة الكامنة
(C) تنهبط نقي العظام مرتبطاً بالجرعة
(D) مثبط فعال لـ CYP3A من السيتروكروم P450 الكبدى
(E) يستعمل مع مثبطات أنزيم التماسخ المعكوس في معالجة AIDS
107. فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في معالجة الملاريا، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) chloroquine هو الدواء المفضل في الهجمات الحادة من الملاريا غير المتجلية
(B) يحدث الاتسمام بالسكنونا باستعمال الكثيرين
(C) يحدث انحلال الدم باليريمكين لدى المرضى المصابين بمرض G6PD
(D) Mefloquine يستعمل في الوقاية في المناطق التي تحدث في مقاومة على الكلوروكين
(E) Quinine آمن الاستعمال خلال الحمل.
108. أي من الأدوية التالية المضادة للسرطان تؤثر على الطور M من الحلقة الخلوية فتتبع من تشكل المغزل الانقسامى؟
(A) Daunomycin
(B) Etoposide
(C) Paclitaxel
(D) Procarbazine
(E) Vinblastine
109. إن جرعة طويلة الدواء المثبط للمناعة يجب أن تنقص بشكل هام عند المرضى الذي يتناولون أيضاً لـ
allopurinol المثبط للكراتين اوكسيداز
(A) Azathioprine
(B) Cytosporin
(C) Hydroxychloroquine
(D) Methotrexate
(E) Tacrolimus
110. لأن لـ Colchicine يستعمل في التقرص الحاد ويسبب غالباً اضطرابات هضمية شديدة، مما أدى بالعديد من المؤلفين لاعتبار الدواء التالي هو المفضل في التقرص الحاد
(A) Acetaminophen
(B) Aspirin
(C) Indomethacin
(D) Methotrexate
(E) Sulfipyrazone
111. إن الهدف الرئيسى من تصنيع أدوية ذات اسمطلافية لـ COX-2 هو
(A) لإنقاص خطورة السمية الكلوية
(B) لتحسين الفعالية المضادة للالتهاب
(C) لإنقاص خطورة السمية الهضمية
(D) لإنقاص كلفة المعالجة في التهاب المفاصل الروماتوي
(E) ينقص اسمطلافياً لـ TXA₂ (تريميكسان) بدون تأثير على عناصر الاكتفاء الذاتي الأخرى
112. شخص لوليد جديد أصابته بشنود خلقي أدى إلى تبادل المواقع الشريانية الكبيرة، خلال تحضير الرضعة للجراحة، احتاج الفريق الجراحى أن يبيض التفتة الشريانية مفتوحة، فعلموا ذلك باستعمال
(A) Consol
(B) Indomethacin
(C) Ketorolac
(D) Misoprostol
(E) Tacrolimus
113. تحتاج امرأة عمرها 42 عاماً لمعالجة البيلة السكرية بعد الاستئصال الجراحى لجزء من الغدة البنكرياسية.
إن ميزة معالجة هذه المريضة بالـ desmopressin عوضاً عن vasopressin هو أن لـ desmopressin:
(A) يسبب تشكلاً أقل للعامل الثامن (VII)
(B) أقل إحداثاً لفرط صوديوم الدم
(C) أقل إحداثاً لفرط بروتاكتين الدم

- (D) أكثر استقطابية للمستقبل V₂
(E) يروج بشكل أكبر من العطش الشديد الذي يعاني منه المريض
114. نسبة إلى محلول لوغول فإن Propylthiouracil يمتلك
(A) بدء تأثير أسرع كضخاد الدرق
(B) تأثير منبط أكبر لتحرر الهرمونات الحائلة للثيروتين في الغدة الدرقية
(C) يزيد من احتمال حدوث الجيوب خلال الأسبوع الأول من العلاج
(D) يزيد من خطورة الانسداد الجفني
(E) فعالية مضادة للدرق عديدة أكبر عندما يستعمل بشكل متواصل لعدة أشهر
115. فيما يتعلق بال Verapamil أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) خناق الصدر هو استقلاب هام لاستعمال الفيراباميل
(B) مضاد استقلاب عند مريض الربو القصبي
(C) يرخي العضلات المساء الوعائية
(D) يبطئ طور نزاع الاستقلاب للكمون في الخلايا العنقودية الأثرية البطيئة
(E) يستعمل في تسريع تسرع القلب فوق البطيني
116. Raloxifene معدل استقلابي إستيريل الاستروجين (SERM). جملته خصائصه الموصلة للدواء الأكثر ملاءمة لمعالجة المرضة الأثني التي
(A) تقدر البدء في استعمال موانع الحمل الفعوية
(B) لديها تداخل عظام بعد سن اليأس وخطورة الإصابة بسرطان الثدي
(C) تحتاج لثقل الحمل ما بعد الجماع
(D) تعاني من الشعرانية
(E) تزيد إجهاداً علاجياً
117. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يسبب هبوط سكر الدم عندما يستعمل كملاخ مفرد في تدبير النمط الثاني من الداء السكري؟
(A) Acarbose
(B) Glipizide
(C) Metformin
(D) Miglitol
(E) Rosiglitazone
118. يحتاج لمضاد التخثر مباشرة عند مريض مصاب بضمة رئوية. وبما أنه هناك بعض الاهتمام حول إمكانية نفس المضاعفات الحادة دوائياً، فالدواء الأكثر ملاءمة ليعطى حقناً خلالياً عند هذا المريض هو
(A) Clopidogrel
(B) Enoxaparin
(C) Heparin
(D) Ticlopidine
(E) Warfarin
- العبارات 119-120: دواء (دواء 1) أعطى عن طريق الوريد حقناً للشخص بينما تم تسجيل الضغط الشرياني ونظم القلب كما هو مبين على الجانب الأيسر للشكل أدناه. بعد الشفاء من تأثير الدواء الأول، أعطيت جرعة مديدة من الدواء 2 بعد إعادة تشغيل المسجل. أعيد تطبيق الدواء الأول فأعطى النتائج المشاهدة على الجانب الأيمن من الشكل.
-
119. حدد الدواء الأول من الجدول التالي:
- | | |
|-------------------|--------------------|
| Endothelin (B) | Angiotensin (A) |
| Guanehydine (D) | Epinephrine (C) |
| Isoproterenol (F) | Hexamethonium (E) |
| Phenylephrine (H) | Norepinephrine (G) |
| Propranolol (J) | Prazosin (I) |

120. حدد الدواء التالي من القائمة التالية:

| | |
|-------------------|--------------------|
| Enthotholin (B) | Angiotensin (A) |
| Guanethidine (D) | Epinephrine (C) |
| Isoproterenol (F) | Hexamethonium (E) |
| Phenylephrine (H) | Norepinephrine (G) |
| Propranolol (J) | Prazosin (I) |

مفتاح الإجابة للاسئله 2

| | | |
|----------------|------------------|---------------|
| (49) B .81 | (54-53) D .41 | (7) E .1 |
| (48) C .82 | (53) D .42 | (19) B .2 |
| (55) C .83 | (62) E .43 | (1) E .3 |
| (55) C .84 | (56) C .44 | (2) C .4 |
| (37) C .85 | (57) C .45 | (3) B .5 |
| (40) E .86 | (61-47) E .46 | (5) E .6 |
| (51,43) B .87 | (58) B .67 | (6,8,9) A .7 |
| (16) D .88 | (59,57) E .48 | (6) B .8 |
| (14,B) A .98 | (48) D .49 | (10) C .9 |
| (38) D .90 | (21) C .50 | (9) C .10 |
| (31) C .91 | (28,21) D .51 | (9) C .11 |
| (14) B .92 | (24,21) B .52 | (11) A .12 |
| (34) A .93 | (22) A .53 | (12) C .13 |
| (33) C .94 | (22) D .54 | (12) A .14 |
| (35) D .95 | (23) E .55 | (7) B .15 |
| (10,9) B .96 | (24) B .56 | (60) B .16 |
| (40) A .97 | (24) B .57 | (10) B .17 |
| (34) E .98 | (26) D .58 | (13) E .18 |
| (36,18) C .99 | (32) E .59 | (13) A .19 |
| (24) C .100 | (27) D .60 | (11) B .20 |
| (30) D .101 | (25) C .61 | (11) D .21 |
| (14) B .102 | (31) E .62 | (60,36) B .22 |
| (28) D .103 | (23) C .63 | (15) D .23 |
| (59) E .104 | (61,30) D .64 | (14,13) E .24 |
| (55) A .105 | (27) B .65 | (11) B .25 |
| (29) C .106 | (27,8,7) B .66 | (14) C .26 |
| (53) E .107 | (29) D .67 | (11,15) C .27 |
| (55) C .108 | (31,30) E .68 | (15) B .28 |
| (36,55) A .109 | (28) B .69 | (15) B .29 |
| (36) C .110 | (27) C .70 | (17) C .30 |
| (36) C .111 | (46,45) E .71 | (18) C .31 |
| (18) D .112 | (44) E .72 | (26) D .32 |
| (37) D .113 | (46,43) E .73 | (20) C .33 |
| (38) E .114 | (44) E .74 | (26) D .34 |
| (14,12) B .115 | (43) E .75 | (27,25) C .35 |
| (40) B .116 | (56,43) E .76 | (43) C .36 |
| (41) B .117 | (44) E .77 | (33) D .37 |
| (34) B .118 | (49) C .78 | (46) E .38 |
| (10,9) G .119 | (46,44,43) B .79 | (48) D .39 |
| (10) I .120 | (46,44,43) C .80 | (53) C .40 |

الطرق الاستراتيجية لتحسين الأداء الامتحاني

يوجد العديد من الطرق الاستراتيجية لدراسة وإجراء الامتحان، والقرار حول استخدام أي من هذه الطرق يعتمد بشكل جزئي على عادة الشخص الخاضع للاختبار وما هو نوع الامتحان الذي يفضلته، ولكن ربما تطبق القوانين الأساسية لإجراء أي امتحان بالاعتماد على نوع الامتحان. لهذا، المهتمون بطرق كتابة الاختبار (test-writing strategies) فينه يوصي بالمرجع the case and Swanson (انظر المراجع).

القوانين الدراسية الخمسة الرئيسية

1. لا تقرأ أبداً أكثر من بضع صفحات من مادة مكثفة من الكتاب بدون توقف لكتابة الفكرة الرئيسية من ذاكرتك. القانون العام للدراسة المقيدة: الفعالية تعود للمادة التي قرأتها للتو. بعد نهاية الفصل، ارمم جدولك الخاصة بالأدوية الرئيسية، أنواع المستقيبات، الآليات، إلخ. وأما الفقرات التي تستطيع عد الجداول والأشكال الموجودة في الكتاب عندما تحتاج لتعبئة ملاحظاتك الخاصة. أنشأ ودون طريقته في فن الاستدكار (تقوية الذاكرة)، واقب طرق الاستدكار الأخرى إذا كنت لا تستطيع أن تذكر بواحدة لنفسك، هذا نطه فاعل، فقط القراءة متعبة وأقل فعالية ما لم تمتلك ذاكرة تصويرية، الملاحظات يجب أن تكون واضحة مقروءة ومحفونة بشكل جاهز للوصول إليها عند المراجعة قبل الامتحان.
2. جرب طرق دراسة إضافية حتى تكشف أي منها يناسبك، قد يشمل ذلك دراسات الفردية أو ضمن مجموعة، بطاقات العرض، أو قراءة النص، سوف لن تعلم تأثير هذه التقنيات حتى تحاول تطبيقها.
3. لا تحسب حشو المعلومات، ولا تعتمد عليها أيضاً، إن الدراسة المستقرة، يوماً بيوم وعضم واستيعاب المفاهيم الحادية مطلوب عادة لتتادي عدم الاستيعاب في اللحظة الأخيرة، بشكل مشابه لا تستبدل قوائم الاستظهار (الحفظ عن ظهر قلب) مثلاً (قائمة مناج الكلمات، المعلق 1) من أجل الفهم بشكل أكبر.
4. إذا كنت تعد لإجراء دورة تدريبية امتحانية، ابدأ كل جهودك لحضور جميع المحاضرات، إن وجهة نظر المحاضر حول ما هو هام قد يكون مختلف جداً عن مؤلف الكتاب، والفرص تكون جيدة حيث أن أسئلة الامتحان سوف تكون مبنية على تعليمات وملاحظات المحاضر.
5. إذا كانت الأسئلة القديمة التقليدية موجودة بالامتحان (كما هي مهينة من أجل USMLE والدرجات في غالبية الكليات الطبية تأكد من استعمال دليل للدراسة، بالتعريف هي مؤشر قوي حول جوهر المعلومات المأخوذة باعتبار الأشخاص يضعون الامتحان في الماضي القريب.

الطرق الاستراتيجية القابلة للتطبيق في جميع الامتحانات

ثلاثة قوانين عامة تطبق في جميع الامتحانات

1. عند يبدأ الامتحان، ألقي نظرة سريعة على كامل مجموع السؤال (معجم scan) قبل إجابته، إذا كان الامتحان مؤلف من عدة أجزاء، وزع الوقت لكل جزء بحيث يتناسب مع طول هذه الأجزاء. اكتب كل جزء، ارجع على الأسئلة السهلة أولاً، ضع علامة على هامش الأسئلة التي سوف تعود إليها. تمرن على توفير الوقت الكافي للأسئلة الصعبة بإعطاء دقيقة واحدة أو أقل لكل سؤال وتضمن على الامتحانات كما

- وريت في الملحق لا وللا، في هذا الكتاب، (الزمن المتوفر لامتحان USALE هو تقريبا 55 - 60 دقيقة لكل سؤال).
2. عندما تجيب على أسئلة ذات خيارات متعدد مثل تلك التي في ال USMLE، لا تغير تخمينك الأول ما لم تجد سببا مقنعا لمعل ذلك.
3. فهم طريقة تصحيح الإجابات الخاطئة، ال USMLE لا يعاقب على الإجابات الخاطئة، تحسب علامتك فقط اعتمادا على عدد التكي للإجابات الصحيحة. لذلك حتى لو أنك ليس لديك فكرة حول الجواب الصحيح، فم بالتخمين، إذا لم يكن هناك عقوبة على الجواب الخاطئ، بكلمات أخرى، لا تترك أي فراغات على ورقة إجابة ال USMLE أو شاشة الكمبيوتر. لاحظ ذلك بأن هذا ليس صحيحا لبعض الامتحانات المحلية، حيث أن بعض أنظمة تصحيح العلامات تعاقب على الإجابات غير الصحيحة. تأكد من فهم القوانين لتلك الامتحانات المحلية.

الطرق الاستراتيجية للأسئلة ذات الأشكال النوعية

مجموعة معينة من الطلاب، يمتلكون مهارة جيدة في الامتحان، ربما لا يعرفون كل التفاصيل حول المادة التي المراد اختبارها ولكن يبدو أنهم ينجحونها بشكل جيد جداً في غالبية الأوقات. الطرق المستخدمة من قبل هؤلاء الناس ليس سرا، على الرغم أن بعض المعلمين يبدو أنهم يدركون كم من السهولة افتحام أسئلتهم من قبل الأفراد البسيطين، تتوفر قائمة هذه الطرق بشكل واسع مثل تلك في المواد الموزعة الموصوفة من قبل المجلس الوطني للأطباء الفاحصين ومرشحيهم، الخلاصة المراد صياغتها حول هذه الآراء مقسمة اناء.

- A. نوع السؤال يعتمد على طرق اختيار الجواب الأفضل (من الاحتمالات الخمسة).
1. العديد من الأسئلة الجديدة ذات الارتباط السريري تفحص البود تمتلك مقدمة طويلة جداً حيث تفاصيل كثيرة حول البيانات السريرية. كثيراً من البيانات قد تكون ليست ذات علاقة، بينما التحديد عندما يكشف/حذف/حذف/إلى الذي سؤال، إحدى الطرق الصحيحة لتضييق البحث هي بإلقاء نظرة سريعة (مصح 30sec) على قائمة الجواب أولاً عندما تتعارض فعلاً مع المقدمة الطويلة، سوف تلمس طريقة الأسئلة فكرة عن أقسام المقدمة التي تلازم وتلك التي لا تلازم.
2. إذا كان هناك عبارتين متناقضتين (فعلاً فقط واحد سوف يكون صحيحاً)، فالفرض تكون جيدة حيث أن واحد من الاثنين سوف يكون صحيحاً، فمثلاً الاختيارات الثلاثة الأخرى قد تكون للعبوة، مثال، اعتبر التالي: الطريقة الاستراتيجية الأفضل لمعالجة جرعة مفطرة من ال quinidine سوف تكون
- (A) قوتة البول
(B) تحمض البول
(C) إعطاء البروكاين أميد
(D) إعطاء كلور بوتاسيوم
(E) وصف خاليات الكلسيوم مثل EDTA
- الجواب الصحيح هو (B)، تحمض البول، أظهر المدرب (المعلم) ما هو المراد اختياره في الزوج الأول من الخيارات واستعمل الثلاثة الأخيرة كتملة.
- لذلك، إذا كنت لا تعلم الجواب، فمن الأفضل لك أن تحذف (تخمين) (A)، أو (B) (احتمال النجاح 20%) أكثر من (أ) أو (ب) أو (ج) أو (د) أو (هـ) (احتمال النجاح 20%). لاحظ ذلك بأن هذه الطريقة فقط صالحة إذا كان يتوجب عليك التخمين، لأن العديد من المدرسين الآن يبدلون الأزواج المتناقضة من أجل العبوة، فاقول آخر، يجب أن يستخدم فقط إذا كان يتوجب عليك التخمين هو قانون الاختيار الأول، فندعنا نكون جميع الإجابات في سؤال متعدد الاختيارات طويلة تسمى، فالجواب الصحيح غالباً هو الأول منها، لاحظ ثانية ذلك بأن كتاب الأسئلة المحترفين قد يبدلون بقصد خيارات طويلة غير صحيحة incorrect لحيات هذه الطريقة.
3. العبارات التي تحتوي على كلمات دائماً، مطلقاً، يجب، إلخ عادة تكون خاطئة، مثال:

يزيد ال glycylcholine دائماً من نظم القلب عند بعض وريدبي لأنه يخفف الضغط الشرياني ويرمز تسرع القلب الانعكاسي القوي بتوسيع المستقبلات السباتية.

المباراة خاطئة لأنه على الرغم من أن الأسستل كولين غالباً يزيد من نظم القلب، يستطيع أيضاً إعداد بطء قلبي، (عندما يعطى جرعة وريدبية، قد يصل العقدة الجيبية بتركيز عالية فيسبب بطء قلبي أولي)، استعمال الكلمات الملتهبة (الزيادة) مثل دائماً ويجب يقترح بأن المدرب أدبه بعض الاستثناء في عقله، ولكن كن حذراً من ذلك بأن هناك بعض الحالات التي تكون فيها العبارة ذات الكلمة الملتهبة صحيحة.

4. الاختبارات التي لا تتلهم مع الخدمة قواعدياً عادة هي خاطئة، مثل:

أ: *الغذاء (drug)* الذي يؤثر على مستقبل بيتا ويسبب تأثيراً عكسي يماثل نصف تأثير جرعة كبيرة من *Isoproterenol* فإنه يدعى (B للمفرد):

- (A) مثقل Agonist
(B) مثقل جزئي Partial agonist
(C) معاكس Antagonist
(D) مشابه Analog Isoproterenol

استعمال أداة التكبير (B) في نهاية المقعدة بدلاً من (A) يشير إلى أن الجواب يجب أن يكون مبدئياً بجرعة ثابتة مثل اختبار (B). الاستعمال المشابه قد لا يتوافق مع ذلك في حالة العدد، لاحظ ذلك بأن تُصاب الأسئلة المهيمن سوف يتفادون هذه المشكلة بوضع أداة التكبير في علامة الاختيار وليس في المقعدة. الميزة ليست خاطئة فقط لأنه تم تبديل بضع كلمات الذي سوف يجعلها صحيحة نوع ما أكثر مما تتفق. اختيار الجواب الأفضل لا يعني اختبار العبارة الصحيحة.

أ. نوع السؤال يعتمد على طريقة الاستيعاب (اللامعة). تعتبر الأسئلة المتلازمة (المنسجمة) عادة تعميح الاسم، والمقاربة الأكثر فعالية تتألف من قراءة كل مادة في المقعدة ومن ثم قراءة سريعة (مسح) لفائضة الخبرات من البداية والنقاط أولها وضوحاً ومصادفة. هذا يعبر ذو أهمية خاصة في الأسئلة الطويلة حيث أن قراءة القائمة يمكن أن تستنفد الوقت، (يجب ملاحظة ذلك بأن الطرق الاستراتيجية مقترحة من قبل المجلس الوطني للأطباء الناحيين من أجل USMLE يختلف مما هو أعلاه، انظر أيضاً نشرة التعليمات العامة (general instructions publicann) من حين إلى آخر، فإن الطرق الاستراتيجية الموصوفة أعلاه نوع السؤال المعتمد على الجواب الأفضل الوحيد يمكن تطبيقها في الأسئلة المتلازمة والمتلازمة الطويلة.

C. نوع السؤال يعتمد على طريقة الجواب: إذا كان 1، 2 و3 صحيحة، هذا النوع من السؤال معروف كالتوت (K) قد أسقط من USMLE ولذلك لم يعد له تمثيل بين أسئلة الممارسة (التدريبات) المزدودة في هذه المراجعة. ولكن لا تزال تستعمل في العديد من الفحوص المحلية.

من أجل هذا النوع من السؤال، من النادر معرفة الحقيقة حول العبارات الأربع للوصول للجواب الصحيح. التعليمات هو أن تختار:

(A) إذا فقط (1)، (2)، (3) صحيح
(B) إذا فقط (1)، (3) صحيح
(C) إذا فقط (2)، (4) صحيح
(D) إذا فقط (4) صحيح
(E) إذا كانت جميعاً صحيحة

تتمثل الطرق الاستراتيجية المقيدة التالي:

1. إذا كانت العبارة (1) صحيحة و (2) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (B) أي (1) و (3) صحيح. لا تحتاج معرفة أي شيء حول (3) و (4).
2. إذا كانت العبارة (1) خاطئة، الإجابات (A)، (B) و (E) تستثنى ألياً، ويُتركز على العبارة (2) و (4).
3. بشكل معاكس (1) أعلاه، إذا اخترت (1) خاطئ و (2) صحيح، الجواب يجب أن يكون (C) أي (2) و (4) صحيح.
4. إذا كانت العبارات (2) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب (A) أي (1) و (3) صحيح. ولن تحتاج أن تتفكر حتى النهاية، انظر مثال (D).
5. إذا كانت العبارات (1)، (2) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E). لا تحتاج معرفة أي شيء حول (3).
6. بشكل مشابه، إذا كانت العبارات (2) و (3) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (A) والعادة (1) يجب أن تكون صحيحة.
7. إذا كانت العبارات (2)، (3) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E) والعبارة (1) يجب أن تكون صحيحة. دون شك يوجد الكثير في هذه القوانين بشكل عام، إذا كنت تعلم سواء الشان أو ثلاثة من العبارات الأربع في كل سؤال بأنك صحيحة أو خاطئة (بمعدل 50-75٪ من المادة)، فيجب أن تحصل على علامة تأمة في هذا النوع من السؤال. إن الطريقة الأفضل لتعلم هذه القوانين هو تطبيقها في أسئلة الممارسة حتى ترسخ البادئ بحزم. انظر إلى السؤال التالي، مستخدماً القوانين أعلاه، يجب أن تكون قادرأ على الإجابة بشكل صحيح بالرغم من أن ليس هناك سبب يوجب عليك أن تعرف أي شيء حول محتوى المعلومات في الشان من أصل أربع من العبارات. الجواب يبع السؤال.

أي من العبارات التالية صحيحة؟

1. يعادل مكيال الخبوب (Struck bushel) 2150.42 إنش مكعب.
2. الطلث هو واحد من العلوم الصعبة.
3. اللحم الطازج من السلمون الأطلسي يحتوي على 220 وحدة من الفيتامين A بكل 100 غرام من كل جزء صالح للأكل.
4. أبقراط هو مؤسس التحليل النفسي الحديث.

الجواب هو (A). حيث العبارة (2) صحيحة بشكل واضح، و(4) خاطئ بوضوح (دعونا نعطى القليل في التحليل النفسي لمارويد). فالجواب يمكن أن يكون فقط (A)، والعبارات (1) و(3) يجب أن تكون صحيحة. (أحدث البيانات من 1981 Gibbs-Geigy, Vol. 1. Gibbs-Geigy, 8th ed. Vol. 1. Gibbs-Geigy, 1981).

المراجع References

| | |
|--|------------------|
| دواء مشبك لأوعية الكالسيوم، يعصر الأوعية نموذج «د» مشبك قلبي وموسع وعائي يستعمل HTN والخلل القلبي والصفري واضطراب النظم القلبي. <i>Tox</i> : حصار أنيبي، بطني، CHF، إمساك الدلتيانيم مشابه للفيراباميل يمتلك تأثير مشبك أكبر للقلب من الفيهيدروبيريدين (مثل النيفيدرين). | Verapamil |
| قلويد نباتي مضاد للتشنج الورمي، نوعي للحلقة الخلوية (الطور M)، يشبك تشنك المقلل الانقباضي <i>Tox</i> : اعتلال أعصاب محيطي، <i>Vinblastine</i> : مركب مشابه متجانس يسبب تشنك نقي العظام | Vincristine |
| دواء رئيس مضاد لتشنج الدم، يسبب تركيب أشكال غير وظيفية من عوامل التشنح المعتمدة على الفيتامين K (<i>Tox</i> : IX, VII, II, IX, X, I): نزف، مشوه، ترياق: الفيتامين K والبالاسما الطازجة. | Warfarin |
| مضاد فيروس، دواء رئيس NRTI يستعمل في المشاركة العلاجية من أجل أخماجيات الإيدز وأحياناً كدواء مفرد في الوقاية من الوخزات بالإبر وانتقال الشاقلوي (<i>Veruca</i> transmission). <i>Tox</i> : تشنك نقي عظام شديد. | Zidovudine (ZDV) |
| منوم غير بنزوديازيبين، يؤثر من خلال المستقبل BZ ويماكس بال <i>flumazenil</i> ، أقل إحداثاً للتساقط والارتشاء العضلي، أقل تضرراً للاعتماد. <i>Zaleplon</i> مركب مشابه ولكنه ذو فترة تأثير أقصر. | Zolpiden |

الملحق 11

امتحان 1

يتألف الامتحان التالي من 120 سؤال، غالبية هذه الأسئلة مهيبة بشكل (الجواب الوحيد المفضل) يستعمل في امتحانات USMLE. وكما في الامتحان الفعلي، فإن الوصف السريري، الجداول أو الأشكال موجودة في العديد من الأسئلة الأساسية. يقترح بأن تحدد الوقت لنفسك لإجراء هذا الامتحان. في الامتحان الحالي للـ USMLE الوقت تقريباً حوالي دقيقة واحدة لكل سؤال، لذلك ساعتان سوف تكون وقت مناسب لهذا الامتحان.

توجيهات: كل عبارة مرفقة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو امتعات للعبارة. اختر واحد فقط من الإجابات أو

الامتعات حيث يكون المفضل في كل حالة

1. يشتمل الطور II من التجارب السريرية

(A) قياس الحرائك الدوائية الفارماكولوجية للدواء الجديد عند متطوعين طبيعيين

(B) تقييم ذو أهمية مزدوجة للدواء الجديد في آلاف من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالعلاج

(C) مراقبة كمية الدواء ما بعد تسويقه

(D) تقييم الدواء الجديد في 50 إلى عدة مئات من المرضى المصابين بالمرض المستهدف بالعلاج

(E) يهضم جمع البيانات بالسمية التي ظهرت متأخرة لدى المرضى الذين درسوا سابقاً في الطور I

2. قبل مريض في قسم الإسعاف للعلاج من حمى جرعة دوائية، لم يحدد نوعية الدواء، ولكن لوحظ أن pH البول كان حامضياً والتصفية البولية للدواء كانت أقل من نسبة الرشح الكبي لذلك عندما تم قوتة البول أصبحت تصفية الدواء أكبر من نسبة الرشح الكبي. من المحتمل أن يكون الدواء

(A) حمض قوي

(B) حمض ضعيف

(C) غير شاردي

(D) أساس ضعيف

(E) أساس قوي

3. مريض عمره 45 عاماً خضع لإعادة تصنيع جراحي للبدن التي تأثرت في بسبب الحادث، خلطت المغفر لاستعمال مخدر موضعي للتخفيف لإجراء عمل جراحي طويل نوعاً ما. المغفر الموضعي الأميدي مع مدة تأثير طويلة هو

Cocaine (A)

Bupivacaine (B)

Lidocaine (C)

Procaine (D)

Tetracaine (E)

4. امرأة تبلغ من العمر 60 عاماً في وحدة العناية الكبدية الشديدة (CCU) تأتي لإصابتها باحتشاء عضلة حاد تطور لديها علامات ورمية رئة سريعة وذات شدة متزايدة. Aminophylline, digoxin و dobutamine يستطيع كل واحد منهم أن:

(A) يزيد مقدار cAMP في الخلايا العضلية القلبية

(B) يزيد قوة تقلص العضلة القلبية

(C) ينقص سرعة الناقلية في العقدة الأذنية البطينية

(D) يزيد المقاومة الوعائية المحيطية

(E) ينقص العود الوريدي

5. فيما يتعلق بالعوامل البيئية، أي من العبارات التالية خاطئة؟

(A) الانجيوتنسين I هو موسع وعائي داخلي المنشأ

(B) يتعمل البراديكينين بالأنزيم المحول للإنجوتنسين

(C) تتوسط غالبية تأثيرات الإنجوتنسين II نوع المستقبل AT₁، المستقبل المرتبط مع البروتين G

- (D) المرض الصائين بقصور القلب لديهم مستويات بلاسمية عالية من الببتيد الأذيني المطروح للصوديوم (ANP).
(E) البطانة هي المصدر الرئيسي للببتيدات (الانوتيلينات Endothelins) التي تسبب تضيق وعائي في غالبية الأوعية الدموية.
8. مريض مصاب بمتلازمة زولنجر إلسون تناول جرعات عالية من الـ Cimetidine لمدة سبعة أيام. التأثير غير المرغوب الأكثر تواتراً هي
(A) نقص الحبيبات
(B) الذئبة الحمامية الجهازية
(C) تثبيط الاستقلاب الكبدى للأدوية الأخرى
(D) تأثير مضادة للإستروجين
(E) ارتفاع ضغط شرياني
9. مريض عمره 67 عاماً شفي من الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية ولكن تطلب إعطاء دواء مضاد لاضطراب النظم القلبي من أجل تسرع القلب البطيني. خاصة واحدة من خواص الكينيدين تميزه عن البروكائين أميد:
(A) قدرته على السيطرة على اضطراب النظم الأذيني بالإضافة للبطيني
(B) فعال بالطريق الفموي
(C) يطيل مسافة PR
(D) يطيل مسافة QRS
(E) يعمل للإحداث تسمم بالسنتوكنا
10. تخرج مريض من المشفى بعد إصابته باحتشاء عضلة قلبية وقد أعطى جرعات قليلة من الكينيدين لبضعة تسرع القلب البطيني. بعد شهر واحد، طبيبى المحلي وصف له الهيدروكلوريتايزيد بجرعة عالية لمعالجة وتمة الكاحل الناجمة عن قصور القلب الاحتقاني بعد ثلاثة أسابيع من المعالجة التايزيدية تم قبول المريض بالمشفى مرة أخرى لإصابته بتسرع قلب بطيني عديد البؤر. السبب الأكثر شيوعاً لاضطراب النظم القلبي هو:
(A) سمية الكينيدين الناجمة عن تثبيط استقلاب الكينيدين بواسطة التايزيد
(B) تأثيرات مباشرة للهيدروكلوريتايزيد على ناظم القلب
(C) سمية الكينيدين ناجمة عن التأثيرات الكينيدية على الكلثين
(D) حصار جريان الكالسيوم نتيجة مشاركة الكينيدين مع التايزيد
(E) نقص التركيز البلاسمي للوناسيوم نتيجة التأثير المدمر للهيدروكلوريتايزيد
9. التأثير الهام العلاجي أو السمي لمدرات المروة هو:
(A) ينقص حجم البول
(B) ينقص تواتر القلب
(C) يزيد بوتاسيوم المصل
(D) يزيد بوتاسيوم الجسم الكلي
(E) حماض استقلاب
10. الدواء الأكثر ملائمة لمعالجة توب الوهن العضلي عند مريض يعاني من رؤيا مضاعفة، رتة، وصعوبة في البلع هو
(A) Neostigmine
(B) Pilocarpine
(C) Praisidoxime
(D) Succinylcholine
(E) Tubocurarine
11. حالاً بعد وضعه في السرير للتوم لفترة قصيرة، مفلل عمره 4 سنوات وجد بحالة اختلال وتظهر عليه الإسهال، تعرق، وهول. نظم القلب كان 70 /دقيقة، ونفسه كانت منتبضة بشكل ملحوظ، توقع حدوث انضمام دوائي السبب الأكثر احتمالاً هو
(A) جرعة زائدة من الأسيتامينوفين
(B) حمية حاوية على الأفيونات
(C) التفويض غير حشري حاوي على الفوسفور العضوي
(D) تناول دواء للركام حاوي على الأتروبين
(E) تناول قطرات عينية حاوية على الفينيل إفرين
12. تم قبول مريض في المشفى في غرفة الإسعاف لمدة ساعتان بعد تناوله جرعة زائدة من الفينوباربيتال. كان المستوى البلاسمي للدواء عند ذلك الوقت 100 ملغ/ل، وحجم التوزيع، نصف العمر والتصفية هي نفس التوالي: 35 ليتر، 4 أيام، 6.1 ليتر/يوم، الجرعة المتناولة هي تقريباً
(A) 1g
(B) 3.5 g
(C) 6.1 g
(D) 40 g
(E) 70 g

13. تملك غالبية الأدوية الحمضية الضعيفة والأدوية القلوية الضعيفة بشكل رئيسي من الأعماء الدقيقة بعد إعطابها عن طريق القم لأن
- (A) كلا النوعين أكثر تشرذاً في الأعماء الدقيقة
(B) كلا النوعين أقل تشرذاً في الأعماء الدقيقة
(C) الصبيب الدموي أكثر في الأعماء الدقيقة من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(D) سطح الأعماء الدقيقة أكبر من باقي أجزاء الأنبوب الهضمي
(E) تملك الأعماء الدقيقة عوامل غير نوعية لمعلم الأدوية
14. المكان الرئيسي لتأثير الـ tyramine هو
- (A) المستقبلات المعقدة
(B) كاتيكول - O - مثل ترانسفيراز الجهاز الهضمي والكبد
(C) النهايات العصبية ما بعد عقدية الودية
(D) النهايات العصبية ما قبل عقدية الودية
(E) مستقبلات الخلية العصبية للنساء
15. مريض نصف واعٍ في وحدة العناية المشددة (ICU) وضع على التهوية الاصطناعية، حركاته التنفسية الضعيفة العشوائية جعلت التهوية الاصطناعية غير مفيدة، الدواء المفيد لإقناص عدم ضائقة الفعالية التنفسية المفوية هو
- (A) Baclofen
(B) Pancurolium
(C) Succinylcholine
(D) Dantrolene
(E) Pyridostigmine
16. أي من الأدوية التالية المستعملة في الأمراض العينية، وتسبب توسع حدقة وتشل مطابقة بدوم لأكثر من 24 ساعة؟
- (A) Atropine
(B) Edrophonium
(C) Tropicamide
(D) Echothiophate
(E) Ephedrine
17. لطيفة جراحة عمرها 45 عاماً أظهر لديها سلبية متساورة في الصباح الباكر في الهدين ترغب بتناول مضاد التهاب غير ستيرويدي لإزالة الأعراض وأردت أن تتفادى التأثيرات الجانبية الضعيفة، أي من الأدوية التالية أكثر ملائمة؟
- (A) Aspirin
(B) Ibuprofen
(C) Piroxicam
(D) Celecoxib
(E) Indomethacin
18. امرأة عمرها 59 عاماً لديها قصة تدخين 60 باكييت سنوياً، شخص لها سرطان رئة منذ شهرين، دخلت المستشفى الآن بحالة سيئة، مستوى كالسيوم الدم لديها كان 16 ملغ/دل، أي من (أعطيت سوائل ووريدية) الآتي سوف يكون أكثر فائدة لإقناص كالسيوم الدم بسرعة عند هذه المريضة؟
- (A) Acetazolamide
(B) Furosemide
(C) Hydrochlorothiazide
(D) Mannitol
(E) Spironolactone
19. رجل عمره 50 عاماً مصاب بفقر دم كبير الكريات مع علامات ميكرو عصبية شاذة. الدواء الذي من المحتمل أن يحثا إليه في هذه الحالة هو:
- (A) Erythropoietin
(B) Filgrastim
(C) Folic acid
(D) Iron dextran
(E) Vitamin B₁₂
20. مريض في وحدة العناية المشددة تناول الـ Warfarin لمدة أسبوعين، وكتيجة لهذه المعالجة، المريض صوف يحصل لديه
- (A) تناقص فعالية العامل II البلازمي
(B) تناقص فعالية العامل VIII البلازمي
(C) تناقص فعالية البلازمينوجين البلازمي
(D) ازدياد فعالية البلازمينوجين النسيجي
(E) ازدياد مخازن الألبومين الصفيحي

العمارات 21-22: رجل عمده 55 عاماً لديه قصة عائلية قلبية وعائية وعصاب بارتفاع ضغط شرياني متوسط الشدة مع خناق صدري، الضغط الشرياني 160/90 ملم زئبقي و ECG أظهر ضخامة بطيني أسير. وكانت باقي الفحوص الفيزيائية والمخبرية طبيعية. يثار خناق الصدر بالجهد، وقد طلب منك أن تعطي نظام علاجي لكلا حالتين.

21. الدواء المضاد لارتفاع الضغط الشرياني الأكثر احتمالاً أن يهاقم حالة خناق الصدر هو

- | | |
|-----------------|------------------|
| Clonidine (A) | Guanethidine (B) |
| Hydralazine (C) | Metyldopa (D) |
| Propranolol (E) | |

22. دواء ذو خصائص موسمة للأوعية قليلة مفيد في الخناق هو

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| Isosorbide dinitrate (A) | Metoprolol (B) |
| Nifedipine (C) | Nitroglycerin (D) |
| Verapamil (E) | |

23. أي من العمارات التالية فيما يتعلق بعناصر الاكتفاء الذاتي خاطئة؟

- (A) يمتلك LTB₄ تأثيرات جنب كيميائي فعالة
 (B) يتجه البروستاسيكلين ثرامس الصفائح
 (C) يزيد الـ PGF₂ منوية الرحم
 (D) تزداد مستويات الـ PGF₂ الليفانية في عسرات العلقع البشيرة
 (E) تثبط شكل التروميوكسان الـ NSAIDs

24. أي من الأدوية التالية تستعمل في معالجة الفئانة الذكرية وتعمل مستقيلات البروستاغلاندين 5α؟

- | | |
|-----------------|----------------|
| Alprostadil (A) | Fluoxetine (B) |
| Mifepriston (C) | Sildenafil (D) |
| Zafirlucast (E) | |

25. دواء مفيد في معالجة الروو القمبي ولكن ذو تأثير قليل كموسع قعبي

- | | |
|-----------------|--------------------|
| Cromolyn (A) | Ephedrine (B) |
| Isopterenol (C) | Metaproterenol (D) |
| Metoprolol (E) | |

26. لا يشمل الطيف السمي للأسبرين

- (A) ازدياد خطورة الاعتلال الدماغي عند الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسي
 (B) ازدياد خطورة القرحة الهضمية
 (C) فرط بروترومين الدم
 (D) حفاض استقلابي
 (E) قلاء قلبي

27. على الرغم من أنه لا يؤثر على أي مستقبل هستاميني، فإن الأبيي تقوين يهاكم العديد من تأثيرات

لهستامين فهو

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| مثبط تنافس للهستامين (A) | معاكس غير تنافسي للهستامين (B) |
| معاكس غير تنافسي للهستامين (C) | معاكس كيميائي للهستامين (D) |
| مثبط لاستقلاب الهستامين (E) | |

28. تكون غائية المستقلات

- (A) جزئيات صغيرة وزنها الجزيئي يتراوح بين 100 و1000
 (B) مواد دسمة تتوضع على شكل طبقة مضاعفة
 (C) بروتينات تتوضع على الأغشية الخلوية أو في النيتوبلازما
 (D) جزئيات الـ DNA
 (E) جزئيات الـ RNA

29. بعد الإعطاء الوريدي لحقنة الـ Lidocaine، فإن العوامل الرئيسية تؤثر على التركيب الداعمي البشري هو

- (A) الجرعة والتسببية
 (B) الجرعة وحجم التوزع الظاهري
 (C) حجم التوزع الظاهري والتسببية

(D) النصفية ونصف العمر

(E) نصف العمر والجرعة

30. يظهر الشكل مستويات الأنسولين المصابة بعد إعطاء حقنتين من الأنسولين لطفل مصاب بالتمتع A من الداء السكري. بافتراض بأن هاتين الحقتين (مشار إليهما بالأشهر على خط الزمن) تحتويان على الدواء نفسه، أي من التالي أكثر احتمالاً أن يحدث مستويات الأنسولين المصورة في الشكل؟

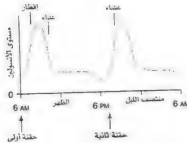
(A) 100 % أنسولين نظامي

(B) 100 % أنسولين Lispo

(C) 70 % أنسولين NPH + 30 % أنسولين نظامي

(D) 100 % أنسولين NPH

(E) 100 % التراكب الأنسولين



31. إن الإعطاء الوريدي للأنسولين لمرضى يتناول مسبقاً جرعة فعالة من الأترابين سوف غالباً

(A) يزيد تواتر الطلب

(B) ينقص المقاومة المحيطية

(C) ينقص سكر الدم

(D) يزيد حرارة الجلد

(E) ينقص حجم الحفدة

32. أتت امرأة عمرها 26 عاماً للعيادة الخارجية بشكوى من تسرع نظم القلب وسهولة التعب. أظهرت الفحوص

(A) المخبرية انخفاض الهيموغلوبين وكريات حمراء صفراء الحجم، المعالجة الأكثر ملاءمة سوف تكون:

(B) Ferrous sulfate

(C) Iron dextran

(D) Pyridoxine

(E) Vitamin B12

33. أي من العبارات التالية أكثر صحة؟

(A) ترتبط فعالية الدواء العظمى مباشرة مع قوته

(B) المؤشر العلاجي هو LD50 (أو TD50) مقسمة بالـ ED50

(C) القلح الجزئي لا يمتلك تأثير على المستقبلات ما لم يتواجد دواء آخر

(D) تعطي البيانات المرتبطة بالاستجابة بتدرج الجرعة معلومات حول الانحراف المعياري لحساسية الدواء

(E) في مجموع السكان المدروس

34. تُزود متحنيات Quantal الاستجابية . الجرعة بمعلومات حول فعالية الدواء

(A) عن استجابة النظم القلبي لتسريب جرعة متوسطة من الفثيل الغرين عند مريض واعي لا يتم حصرها بالـ

(B) Atropine

(C) Hexamethonium

(D) Reserpine

(E) Phenoxylbenzamine

(F) Scopolamine

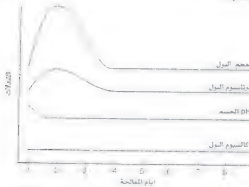
35. أي من العبارات التالية حول الـ Scopolamine خاطئة؟

(A) يمتلك تأثيرات مثبطة لا CNS

(B) قد يسبب أهاسيات

(C) ذو انتشار ضعيف عبر المشيمة إلى الجنين

- (D) قد بقي من داء الحركة والدوار عندما يطبق كلضقات جلدية
(E) مشابه للأتروپين بزيادة حركية المعدة والأمعاء
36. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة للتشنج خاطئة؟
(A) الـ Abciximab هو مثب ومنع المستعرة حيث يرتبط مع مستقبل الفايكوبروتين IIIa/IIb
(B) نقص شكل التريميكسان هو آلية تأثير الأسبرين المستبعدة
(C) يثبط Ibuprofen السيكلوكسيجناز بشكل عكوس في الصفائح الدموية
(D) الـ Ticlopidine هو مثبط لمستقبل الثرومبين الصفحي
(E) الـ Dipyridamole يستعمل أحياناً مع الـ Warfarin لدى مرضى الدسامات القلبية الصناعية.
37. رجل عمره 70 عاماً حدث لديه تقطع شديد في البول مرافق لمرط تمنع التروستات المصنوع حاول استعمال حاصرات ألفا وكانت نتائج التحسين قليلة، تمعنه طبيبه بدواء حاصر لـ α_1 للبروستات وكتب له وصفة من أجل:
(A) Cyproterone
(B) Finasteride
(C) Flutamide
(D) Ketoconazole
(E) Leuprolide
38. إن زيادة نظم وقوة تقلص القلب تخرض عادةً بالتثبيط الكهربائي للأعصاب الودية والتي يمكن أن تحضر بالآتي؟
(A) Atropine
(B) Clonidine
(C) Hydralazine
(D) Neostigmine
(E) Propranolol
39. معالجة خناق الصدر التي تتوافق مع تناقص نظم القلب وتقي من هجمات خناق الصدر التشنجي الوعائي تشمل
(A) Isosorbide dinitrate
(B) Nifedipine
(C) Nitroglycerin
(D) Propranolol
(E) Verapamil
40. ينقص الدلتيازيم والتهربايل من أعراض خناق الصدر بكل من الآتي ما عدا
(A) ازدياد مرحلة الانقباض
(B) إنقاص الضغط الدموي
(C) إنقاص قوة التقلص القلبي
(D) إنقاص نظم القلب
(E) إنقاص حجم القلب
41. بدراسة المدرات الجديدة، تم إعطاء دواء مدر جديد مرتين بياليوم لمدة ثمانية أيام، وتم الحصول على البيانات التالية:



أي من الآليات التالية هي الأفضل في شرح التغيرات المشاهدة في الشكل؟

- (A) مثبط للأنهيدراز كربونيك
(B) حصار ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ في القسم الصاعد من عروة هائلة
(C) حصار ناقل NaCl في الأنيوب الموج البعيد
(D) إدرار حلولي
(E) حصر الالديسترون في الأنيوب الجامع القشري
42. المدرات التي تزيد من توزيع الجزيئات منصفة الاحتصاص إلى الأنيوب القسم الصاعد الثخين من التفرون تشمل
Furosemide (A)
Indapamide (B)
Mannitol (C)
Spironolactone (D)
(E) جميع ما ذكر أعلاه
- العبارات 43-44. رجل عمره 65 عاماً مصاب باعتلال عضلة قلبية لديه قصور قلب احتقاني متكرر. أخذ
بالاعتبار إضافة الديجيتال إلى نظامه العلاجي.
43. عند مريض يتناول الـ digoxin من أجل قصور القلب الاحتقاني، تشمل الحالات التي تساعد على ظهور
السمية:
(A) فرط بوتاسيوم الدم
(B) فرط صوديوم الدم
(C) نقص كلس الدم
(D) نقص مغنيزيوم الدم
(E) جميع ما ذكر أعلاه
44. السبب الرئيسي للانسداد بالديجيتال هو
(A) فرط تحمل كالسيوم داخل الخلوي
(B) فرط تحميل بوتاسيوم داخل الخلوي
(C) ازدياد فعالية نظيرة ودية
(D) ازدياد مستويات الستروئيدات القشرية الكظرية
(E) جميع ما ذكر أعلاه
45. يسبب الميثل كزانتينات مثل الـ aminophylline أي من الآتي؟
(A) تقبض وعائي في المبدع من الأوعية الدموية
(B) ينقص مقدار الـ cAMP في الخلايا البدينة
(C) يوسع القصبات
(D) يفعل أنزيم الفوسفوديستراز
(E) مركن
46. تشمل الأدوية المستعملة في الربو والتي تسبب غالباً تمدد قلب ورجفان
Beclomethasone (A)
Cromolyn sodium (B)
Ipratropium (C)
Metaproterenol (D)
(E) كل ما ذكر أعلاه
47. الدواء ذو التأثيرات الأكثر في معالجة انتقالات الفيوكروموستيروما غير القابلة للهجرة المقر غالباً
للتوابيع تقنين هو
Clonidine (A)
Phenoxylbenzamine (C)
Reserpine (E)
Minoxidil (B)
Propranolol (D)
48. العوامل التي تستطيع أن تسبب وذمات إذا تحورت أو حققت قرب الأوعية الشعرية تشمل
Angiotensin II (A)
Epinephrine (B)
Histamine (C)
Norepinephrine (D)
Serotonin (E)
49. النتائج المثالية لتعمل مستقبل بيتا تشمل أي واحد من الآتي؟
(A) هبوط سكر الدم
(B) حل النسم
(C) تركيب الفلوكوجين
(D) نقص إفران الريبين
(E) نقص إفراز الريبين

50. تتناول مريضة الأسمرين من أجل التهاب المفاصل الروماتوي منذ 5 سنوات أصبحت الهجمات الاشتدادية أسوأ وسادت طبيعتها حول الأدوية التي يمكن أن توقف تطور المرض. أي من التالي ليس دواء مضاد للتهاد الروماتوي (يعطي التأثير) معدل للمرض؟

- Auranofin (A)
- Hydroxychloroquine (B)
- Methotrexate (C)
- Penicillamine (D)
- Ketoprofen (E)

51. يتوضع جسم خلية عصبية في نواة رافيه (Raphe nuclei) مع نويات محورية دقيقة ناعمة لتفاعلية مستويات الدماغ. الوسيط العصبي الذي يتحرر، والذي يمكنه أيضاً أن يكون منه أو مضبط، على القلب هو:

- Acetylcholine (A)
- Dopamine (B)
- Glutamic acid (C)
- Norepinephrine (D)
- Serotonin (E)

البيانات 52 و53: رجل عمره 40 عاماً يتناول مشروبات كحولية عند الغداء وفي المساء لفترة طويلة من حياته. خلال السنون الأخيرة، ازداد تناول الكحول يشات لديه خلال اليوم. استجابة للشغف المائل، توقف فجأة عن شرب الكحول. وخلال بضع ساعات بدء لديه قلق متزايد. وإثارة وأظهر أعراض فرط إثارة دائمة، تطور لديه رجفان بالبين وفي اليوم التالي أصبح لديه توجعات وأهلاسات بصرية. عند هذا المستوى تم إحضار المريض إلى المشفى.

52. أي من العبارات التالية حول استهلاك الكحول المزمن لدى هذا المريض أكثر صحة؟

- (A) بسبب نمسه، هو أكثر استعداداً للإسعاع الكبد من الإثا في نفس الحالة
- (B) إعطاء الثيامين وريدماً سوف يماكن الأعراض التي يعاني منها
- (C) تسمى استقلاب الأيثانول لديه على المستوى العموي
- (D) من المحتمل أن يكون متحمل للأيثانول نتيجة ازدياد فعالية ديهيدروجيناز الكحولية الكبدية
- (E) سوف يكون الهذيان الأرقامي تشخيص بدلي ملائم لحالته

53. في غرفة الإسعاف، ازدادت شدة الأعراض. مع فرط منكمسات إلى اختلاجات، أعطى وريدماً حقنة دورالمة للسيطرة على التفاعلية الاختلاجية وتم قبوله بالمشفى خلال فترة الاستشفاء. استعمل العامل نفسه فموي مع تناقص تدريجي للجرعة الدواء الذي من المحتمل أنه استعمل هو

- Clonidine (A)
- Diazepam (B)
- Haloperidol (C)
- Naltrexone (D)
- Phenytoin (E)

54. الحركات الفارماكولوجية لتعديد من مشتقات الهيدانتوين، التي يتبادل كل منها بالتفاعلية مع الفينيتوين، تم اختصارها بالمرحلة I من التجارب السريرية. لقد كان من المقبول تحديد الدواء ذو الخصائص الحركية الأكثر رغبة من تلك التي يمتلكها الفينيتوين.

| اسم الدواء | الخصائص الحركية (المرحلة I) | التوافر الحيوي (المرحلة I) | حرائك الإخراج | تجريب مضبوط |
|------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|-------------|
| ABC | 10 | 90 | التمتص الأول | +++ |
| DEF | 80 | 80 | التمتص الأول | +++ |
| GHI | 5 | 50 | التمتص سريع | ++ |
| JKL | 30 | 10 | التمتص الأول | ++ |
| MNO | 90 | 10 | سريع الأول | ++ |

بناءً على هذه البيانات المعطاة في الجدول أعلاه، أي دواء يمتلك الخصائص الحركية الفارماكولوجية المثالية للاستعمال من طريق الفم في تعديد مريض مصاب بانتمزبات اختلاجية؟

- DEF (B)
JKL (D)
- ABC (A)
GHI (C)
MNO (E)
55. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالعوامل المخدرة أكثر صحة؟
(A) تقاس فعالية المخدر بتركيزه الأدنى في الأسناخ (MAC) الذي يسبب لـ 50 ٪ من الأشخاص نقص في الاستجابة للتمهيد الألي القياسي
(B) يترافق التخدير العام بزيادة الضغط الدموي والمقاومة المحيطية الكلية
(C) إذا كان العامل المخدر منحل جيداً في الدم، فسوف يمتلك بدء تأثير سريع نسبياً
(D) تستعمل العوامل الانشاقية من أجل الإجراءات الطويلة وذلك لأن المخدرات الوريدية شديدة السمية في حال استعمالها أكثر من وضع دقائق
(E) تتوافق حالة التخدير الجراحي مع شلل عضلي تام
56. سوف يخضع مريض لعمل جراحي قصير، وسوف يستعمل مخدر ووريدي. أي من العبارات التالية حول العوامل المخدرة الوريدية أكثر صحة؟
(A) أكثر احتمالاً أن يحدث الإقياء بالـ Propofol من بقية العوامل
(B) هبوط الضغط الدموي المحدد الرئيسي لاستعمال الكيتامين
(C) التشنج التنفسي ما يعد العمل الجراحي الناجم عن midazolam يمكن أن يتشامل باستعمال Flumazenil
(D) القيمة الرئيسية للـ Fentanyl هو قدرته أن يسبب ارتخاءً عضلياً
(E) من المحتمل أن يزيد الـ thiopental من جريان الدم الدماغى
57. مريض بالسرطان في المرحلة النهائية يعاني من ألم متزايد تدريجي في شفته، في تدبير الألم لدى هذا المريض:
(A) يحدث الاعتماد الفزيولوجي عالياً في المراحل المتأخرة من المرض
(B) لتأخير تطور الاعتماد يجب عدم إعطاء المسكنات الأفيونية مطلقاً من أجل المعالجة البديلة في تدبير الألم المزمن
(C) الـ Meperidine هو أكثر فعالية من الـ morphine في حالات الألم السرطاني
(D) الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية قد تسيطر على الأعراض خلال الجزء الهام من سير المرض
(E) غياب التأثير الموه
58. أي من التأثيرات التالية للمسكنات الأفيونية أكثر احتمالاً أن تظهر خلال تفعيل المستقبلات μ ؟
(A) تشنط السعال
(B) ارتفاع في الضغط القسم PCO_2 الشرياني
(C) الإقياء
(D) التركيز
(E) توسع وعائي
59. تؤدي أحياناً الأدوية المجددة للصرع والمساعدة إلى الاعتماد أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث اعتماد غيريائياً؟
(A) Amphetamine
(B) Cocaine
(C) Heroin
(D) Mescaline
(E) Secobarbital
60. هذا العامل يعتبر الآن الدواء الأول المفضل في تدبير صرع الفبوية بالإضافة للصرع الجزئي، الصرع المعمم الأساسي والقوى الارتجاجي.
(A) Carbamazepine
(B) Clonazepam
(C) Ethosuximic
(D) Phenytoin
(E) Valproic acid
61. إذا تناول أحد المرضى الـ aminipryline ومريض آخر تناول chlorpromazine، فإن كلاهما من المحتمل أن يعاني:
(A) إعياء زائد
(B) سوء وظيفة خارج هرمية
(C) تشوي

(D) ازدياد حركية المعدة والأمعاء

(E) ضبط ضغط التناسلي

63. تتعلق البيانات التالية بالفعالية السمية للأدوية المقترحة استقصادها كعاصمات لتواقل الأعشبة (أجهزة عود الانتعاش) من أجل ثلاثة تواقل عصبية هي: CNS.

| التأثيرات الحاصرة لتواقل الحزمة العصبية المركزية | | | اسم الدواء |
|--|-----------|----------|------------|
| Norepinephrine | Serotonin | Dopamine | |
| + | + | +++ | UCSF1 |
| ++ | +++ | +++ | UCSF2 |
| ++ | ++ | + | UCSF3 |
| ++ | +++ | + | UCSF4 |
| + | + | - | UCSF5 |

المفتاح: عدد إشارة (+) يشير لشدة التأثيرات العاصمة.

أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون فعالاً في معالجة اضطرابات الاكتئاب الرئوس، ولكن أيضاً ربما بسبب تأثيرات غير مرغوبة متعقبة تشمل اضطراب الأفكار، توهمات، إهلاسات وزورانية؟

UCSF1 (A) UCSF2 (B)

UCSF3 (C) UCSF4 (D)

UCSF5 (E)

63. امرأة مطلقاً عمرها 38 عاماً، تعيش لوحدها، زارت طبيبها النفسي لأنها كان مكتئبة. تشمل أعراضها تقييم ذاتي متدني مع اجترار متكرر لأموها غير الهامة مع فوط نوم، كانت hyperphagic وتنامي من شعور ثقل في أطرافها. وضع التشخيص البدني كاضطراب اكتئابي أساسي مع أعراض لا نموذجية. بدأ العلاج بال amitriptyline، ولكن بعد 2 شهر لم تتحسن المريضة بشكل هام. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون ذو فعية علاجية عند هذه المريضة المصابة بالاكتئاب؟

Euprenophine (A) Diazepam (B)

Paroxetine (C) Methylphenidate (D)

Risperidone (E)

64. لم يظهر التقييم النفسي للمريضة بعد 6 أسابيع معالجة بميثيل فونوتروبيكسيداز (MAOI) أي تحسن. ووصف لها الطبيب النفسي الأن Fluoxetine حيث بدأت به المريضة منذ يومين بعد إيقافها لأخر جرعة من MAOI. بما أن MAOI المستعملة كمنافسة للاكتئاب تستمر تأثيراتها لمدة أسابيع أو أكثر بعد إيقاف العلاج بها، النتيجة الأكثر احتمالاً لإعطاء Fluoxetine بأنه سوف يسبب

(A) تحسن سريع في أعراضها الاكتئابية

(B) شذوآت في تخليط القلب الكهربائي

(C) سوء وظيفة خارج خرومية

(D) متلازمة السيروتونين

(E) زيادة وزن

65. يمتلك الفينوثازينات تأثيرات مختلفة على أنواع مختلفة من المستقبلات، ولكن لا يبدو أنها تتداخل مع

مستقبلات

Depamine (A) Histamine (B)

Nicotine (C) Norepinephrine (D)

Muscarinic (E)

66. أي من العيارات التالية حول مسيرة الحركة الأجل أكثر صحة؟

(A) يمكن أن تخفف الأعراض بازدياد الحركة التوافقية لمضاد التشنج

(B) يمكن إنقاص شدتها بإعطاء أدوية حاصرة لمستقبل الجيستراتيني

(C) تحدث خلال الأسابيع الأولى من المعالجة بالأدوية المضادة للتشنج

(D) من المحتمل أن يتفاقم الـ clozapine الأعراض

(E) هي اضطرابات حركية شبيهة بـ باركنسون

67. مريض نفسي يتناول أدوية تطور لديه وجفان، ضعامة درق وإزدياد الكريات البيض، الدواء الذي تتأوله أكثر احتمالاً أن يكون:
- | | |
|-----------------|------------------|
| Haloperidol (B) | Clomipramine (A) |
| Lithium (D) | Imipramine (C) |
| | Sertraline (E) |
68. آلية تأثير البنزوديازيبينات هي
- | |
|---|
| (A) تقليل مستقبلات الـ GABA |
| (B) معاكسة مستقبلات الفلپسين في النخاع الشوكي |
| (C) حصر تأثيرات حمض الغلوتاميك |
| (D) إزدياد ناقلية شاردة الكلور بتوسط الـ GABA |
| (E) تثبيد الـ GABA أمينوترانسفيراز |
69. الدواء الذي يستعمل في معالجة داء باركنسون ويسوف ينقص من التأثيرات الجانبية خارج الهرمية للمشتقات العصبية هو
- | | |
|----------------|---------------------|
| Levodopa (B) | Amantadine (A) |
| Selegiline (D) | Pergolide (C) |
| | Trihexyphenidyl (E) |
70. بعد تناول جرعة كبيرة جداً من البنزوديازيبين، ثم قبول المريض في المشفى، أي من الآتي غير محتمل أن يكون ذو قيمة علاجية في تدبير هذا المريض؟
- | |
|-----------------------------------|
| (A) إعطاء الـ naloxone |
| (B) غسيل معدة إذا وضع الأنبوب |
| (C) الإحشاء الوريدي لـ flumazenil |
| (D) حماية الطرق الهوائية |
| (E) دعم تنفوية |
71. رجل عمره 65 عاماً مصاب بتجرثم الدم سوف يعالج بمشاركة المضادات تضم الأفيكاسين في النظام الدوائي، فهو غير محتمل أن يؤثر ضد
- | |
|---------------------------|
| (A) العدديات البنية |
| (B) الاشريريشيا الكولونية |
| (C) أنواع اللاتريويكت |
| (D) الكليبسيلا الزرقية |
| (E) اللشارية النارية |
72. إذا تسببت حسمة سلبية الغرام هوائية في تجرثم الدم وقد أثبت أنها مقاومة على الأمينوغليكوزيدات، فإن آلية المقاومة أكثر احتمالاً أن تكون ناجمة عن
- | |
|---|
| (A) تبدل طريق تركيب الفولات الجراثيمي |
| (B) نقص تراكيم الدواء داخل الخلوي |
| (C) تعطيل الدواء بمجموع الشانسفيراز الجراثيمي |
| (D) تحريض تركيب البيتا لكتاماز |
| (E) إنتاج مركبات الـ efflux اللاصقة للدواء |
73. خصائص إعطاء جرعة واحدة من الأمينوغليكوزيدات مقارنة مع الطرق الاعتيادية للجرعة (كل 6-12 ساعة) تشمل
- | |
|---|
| (A) نقص النفاذ الدواء من قبل فشر الكلية |
| (B) نسبة المستويات المصلية الذروة للدواء (peak) إلى (MIC) التركيز الميثبط الأدنى للدواء تكون أعلى |
| (C) التأثير المتأخر المضاد |
| (D) جميع ما ذكر أعلاه |
| (E) ليس جميع ما ذكر |
74. تتاح البيتا لكتاماز من قبل سلاسل المستعملة النزلية، الماركسيلاز، النزلية، والفسيريبة البنية المسؤولة عن المقاومة عند البسليين G، أي من المضادات التالية أكثر احتمالاً أن يكون فعالاً ضد جميع سلاسل من متعضيات السلاسل المذكورة أعلاه؟
- | | |
|-----------------|------------------|
| Ceftriaxone (B) | Ampicillin (A) |
| Gentamicin (D) | Clindamycin (C) |
| | Piperacillin (E) |

الفيبرات 75-76. مريض عمره 36 عاماً قبل بالمشفى بعد أدبيات نتيجة حادث سيارة تطور لديه بعد عدة أسابيع انتان مجاري بولية ناجم عن العدسات الزرق. يشمل الدواء الحالي المستعمل لدى هذا المريض المسكنات الافيونية

وال ibuprofen من أجل الألم. تشمل القصة العائلية السابقة للمريض ارتفاع شديد تالي للمعالجة بال cefactor من أجل التهاب الأذن وسطى. تظهر البيانات التالية حساسية المستعمرات الجرثومية تجاه الصادات المزولة من مصادر بولية في المشفى:

| نسبة حساسية المستعمرات المزولة من مصادر بولية | | | | | |
|---|------------|---------------|------------|----------|-------------------------|
| اسم المستعينة | Ampicillin | Ciprofloxacin | Tetramycin | Cefixime | Ticarcillin-Clavulanate |
| الاشريشيا الكولونية | 50 | 99 | 95 | 100 | 50 |
| الكنتينيبلا الذهبية | 5 | 100 | 99 | 100 | 50 |
| الشفلات الرابعية | 90 | 95 | 99 | 100 | 90 |
| المعصيات الزرقية | 0 | 99 | 90 | 94 | 90 |
| الشفطورية الخالية | 5 | 70 | 90 | 85 | 82 |
| الشفطورية الشحمية | 13 | 97 | 0 | 0 | 13 |
| الشفطورية الشحمية | 14 | 97 | 0 | 0 | 12 |

75. إذا تم وصف جرعة واحدة من الدواء لهذا المريض فإن الاختيار الأكثر ملاءمة بالاعتماد على الحساسية والأمان هو

- Ampicillin (A)
Ciprofloxacin (C)
Tetramycin (E)
Cefixime (B)
Ticarcillin-Clavulanate (D)

76. بما أن نسبة الوفيات تصل تقريباً إلى 50% عند المرضى الذي لديهم إثنان دم بالمعصيات الزرقية، فيصبح عادة باستعمال بالصادات المعروفة بفعاليتها التبادلية ضد هذه المعصيات الدقيقة. أي من الصادات التالية التالية معروفة بتساقدها ضد المعصيات الزرقية؟

- Ampicillin + tobramycin (A)
Ciprofloxacin + ampicillin (C)
Trimethoprim + sulfamethoxazole (E)
Cefixime + Vancomycin (B)
Tetramycin + ticarcillin (D)

77. أم عمرها 24 عاماً لديها وضع صغرى، عولجت بالمسيروفلوكلوكساسين من أجل إثنان مجاري بولية، بإعطاء معلومات للمريض حول المسيروفلوكلوكساسين أي من العبارات التالية خاطئة؟

- (A) توافقت أخذ مضادات الحموضة قد يتداخل في الامتصاص يتضمن مع المسيروفلوكلوكساسين
(B) سوف يؤثر المسيروفلوكلوكساسين ضد أخماج الشماثر المراقبة
(C) إذا كانت ممرضة، ينوجب عليها إيقاف الإرضاع خلال تناول المسيروفلوكلوكساسين
(D) يحدث التهاب الأوتار لدى بعض المرضى
(E) قد يزيد الدواء من التأثيرات المثبطة للكاهن

78. امرأة عمرها 19 عاماً مصابة بالتهاب جيب مكرر عولجت بمختلف الصادات في مناسبات متعددة. خلال الكورس العلاجي لإحدى المفاعجات ظهر لديها إسهال شديد وتم قبولها بالمشفى. أظهر تحليل الترسيم والمستقيم وجود التهاب كولون وأثبت وجود أغشية كاذبة نسيجية. أي من الأدوية التالية الموصوفة من طريق الفم أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة التهاب الكولون الناتج عن المشطبات النسيجية؟

- Ampicillin (A)
Clindamycin (C)
Tetracycline (E)
Cefazolin (B)
Metronidazole (D)

79. في تدبير مريض الإيدز، تستعمل السلوناميدات غالباً مشاركة مع مثبقات الفولات وريوتاز. ولكن مثل هذه المشاركة تمتلك فعالية قليلة ضد

- (A) الاشريشيا الكولونية
(B) انواع التوكارديا
(C) المتكسب الزرقى الكاريني
(D) التوكيموبلازما القوندية
(E) اللولبية الشاحبة

العبارات 80-81: مريضة مصابة بانتقالات كويكوكارسينوما عولجت باليد بالبيوتريزكات مع الديكتيوميسين ومن ثم بمشاركة السيزيلائين مع الفنتكريستين في كل من النظامين العلاجيين ثم الوصول للجرعة القصص حتى وصلت السمية التي حُددت بها 2 لغاريتم من تناقص عدد الصفائح الدموية تم مراقبة تأثيرات العلاج بقياس الفونودوترومين الكويروني (الشميمي) (UCG, U) بول 24 ساعة، كما هو شاهد في البيانات أدناه.

| المونادوترومين الكويروني (وحدة/24 ساعة) | | |
|--|--------|--------------|
| النظام العلاجي | البشر | بعد المعالجة |
| Methotrexate + dactinomycin | 10^3 | 10^4 |
| Cisplatin + Vincristine | 10^3 | 10^4 |

80. أي من العبارات التالية حول هذه البيانات أكثر صحة؟

- (A) التأثير الأعظمي للميتوتريكيزات مع الديكتيوميسين كان 2 لغاريتم تناقص في معيارية UCG
(B) الدواء المعرض لتغيرات في معيارية UCG يتناسب مباشرة مع تناقص عدد الصفائح الدموية
(C) التأثير الأعظمي للسيزيلائين والفنتكريستين كان 4 لغاريتم تناقص في معيارية UCG
(D) التأثيرات الدوائية المضادة للسرطان على معيارية UCG لها علاقة مباشرة مع الموت الخلوي
(E) المعايير الأخيرة لـ UCG تظهر بأن المريض قد شفيت

81. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعمل في هذه الحالة خاطئة؟

- (A) السمية القلبية لـ dactinomycin هي سمية محدودة بالجرعة
(B) تستعمل المعالجة المتعددة بالـ Leucovorin عند المرضى المعالجين بالـ methotrexate
(C) أن الميتوتريكيزات والفنتكريستين كلاهما من الأدوية النوعية للحلقة الخلوية
(D) سوف تستخدم الإقامة بمحلول ملحي خلال المعالجة بالسيزيلائين لتناقص من السمية الكلوية
(E) نظام السيزيلائين مع الفنتكريستين من المحتمل أن يكون ذو سمية عصبية

82. طالب أجنبي عمره 20 عاماً يعاني بعضير في كلية في كاليفورنيا، سوف يعالج من أجل سل رئوي مكتسب بينما

- كان يعيش في جنوب شرق آسيا، باستثناء المقاومة الدوائية، يشمل النظام العلاجي بالصادات الأيتامبول، إيزونيازيد (مع إعطاء فيتامين B₆)، بيرازيناميد والريزاساميد. تبين أن مرضه يستجيب جيداً للنظام العلاجي والتتائج المخبرية البيولوجية تظهر وجود تحسن للأدوية، فسوف يكون من الملائم بعد شهرين أن

- (A) يبدل نظامه العلاجي إلى الوقاية بالإيزونيازيد
(B) إيقاف البيرازيناميد
(C) تقييم الوظيفة العينية
(D) مراقبة فعالية الأميلاز
(E) إيقاف تناول فيتامين B₆

83. أي من العبارات التالية حول الحرائك الدوائية المضادة للفطور صحيحة؟

- (A) يحصر الأمفوتريسين B تحول لـ Lanosterol إلى ergosterol
(B) Fluocytosine هو الدواء المفضل في الوقت الحالي في داء المبيضات المريضي
(C) يثبط الـ Griseofulvin السيتوكروم P450 الكبدي
(D) يرتبط الـ Ketoconazole مع الـ ergosterol ليشكل مسامات ضعيفة في الأغشية الخلوية الفطرية
(E) الـ Fluconazole من طريق الفم يستعمل وقائياً ضد التهاب السحايا الفشري

العبارات 84-85: طالب كلية عمره 20 عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف بعد تناوله جرعة مفردة من دواء بدون وصفة طبية. المريض كان مرتبطاً ويعمل للتماس، ولديه ضربات قلبية سريعة و متعرجة الآن مع ترفع حاد، تبين التفاعيل الحصلية وجود فجوة شاردة بين ion gap من الحمض الاستقلابي.

84. السبب الأكثر احتمالاً لهذه العلامات والأعراض هو جرعة مفرطة من

- Aspirin (A)
Acetaminophen (B)
Dextromethorphan (C)
Diphenhydramine (D)
Ethanol (E)

85. في تفسير هذا المرض أي من الإجراءات التالية من غير المحتمل أن تكون ذات قيمة علاجية؟

- (A) قلوية البول
- (B) إصلاح الأحماض الاستقلابي والاضطراب الشاوي
- (C) غسيل المعدة بوضع أنبوب رفاعي
- (D) التحاليل الدموي، إذا لم يسيطر على pH أو العلامات العصبية المركزية بنيت
- (E) معالجة بالـ *acetylcysteine*

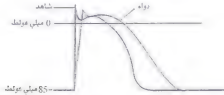
86. أم شابة مريضة لرأيتها عمرها 2 شهر، أي من الحالات الدوائية التالية أكثر احتمالاً أن تكون أمنة عند المرضية؟

- (A) Doxycycline من أجل داء لايم
- (B) Metronidazole من أجل داء الشعيرات
- (C) Nystatin من أجل أخماج الفطائر (yeast)
- (D) Phenentermine من أجل إنقاص الوزن
- (E) Triazolam المستعملة كحبيب منومة

87. الوقاية الكيميائية للمسافرين إلى المناطق الجغرافية الموبوءة بالفيروسات الشبيهة بالحمى الصفراء على الكوروكين من المفضل أن تكون باستعمال

- (A) Atovaquone
- (B) Mefloquine
- (C) Primaquine
- (D) Pyrimethamine + sulfadoxine
- (E) Quinine

88. تم عزل ليف يوركتشي القطني من قلب حيوان ووضعه في حجرة تسجيل، تم تعليق أحد خلايا يوركتشي بنقل كهرلي مجهري وتم تسجيل كيون العمل حيث تم إجراء تبييه واحد في الثانية، يظهر الشكل تمثيل لكيون العمل الشاهد باللون الأسود، بعد التوازن، تم إضافة الدواء إلى سائل التغذية خلال متابعة التسجيل يظهر الشكل تمثيل لكيون العمل ثم الحممول عليه في ذروة (peak) تأثير الدواء كتعزيز لكيون العمل (اللون)، حدد الدواء من القائمة التالية:



- (A) Amiodarone
- (B) Bretylium
- (C) Diltiazem
- (D) Flecainide
- (E) Fluoxetine
- (F) Lidocaine
- (G) Nitroglycerin
- (H) Propranolol
- (I) Sotalol
- (J) Verapamil

89. عند المرضى الحاصلين بداء التورم الحبيبي المزمن أي من العوامل التالية تزيد من تركيب TNF، مؤذية إلى تعطل البلمعة؟

- (A) Aldesleukin
- (B) Cyclosporine
- (C) Filgrastim
- (D) Infliximab
- (E) Interferon gamma

90. امرأة عمرها 43 عاماً أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المشفى من قبل أخاها، من خلال زيارته لتزعمها التي تعيش فيه وحدها تعيل للطلاب، مع اضطراب الكلام، المريض لديها ضفة طويلة من المشاكل النفسية العلاجية، وقد خشي أخاها بأنها قد تكون تناولت جرعة مفرطة من واحدة أو أكثر من أدويةها الموصوفة لها:

أظهر الفحص الفيزيائي عدم انتظام النظم القلبي، تنفس سطحي، تنشيط أصوات الأمعاء، توسع حدقة، وفربط حذارة، بين ECG ازدياد عرض مركب QRS مع تبدلات بموجة T. [3] كانت هذه المريضة قد تناولت جرعة دوائية مفردة، للعامل المسبب الأكثر احتمالاً هو:

| | |
|------------------|---------------|
| Fluoxetine (B) | Clozapine (A) |
| Thioridazine (D) | Lithium (C) |
| | Zolpidem (E) |

91. لقد أصبح الانسمام بالكوكايين مشكلة شائعة في غرف الإسعاف في المشفى، أي من الأدوية التالية من غير المحتمل أن تكون ذات قيمة في تدبير فربط جرعة الكوكايين؟

| | |
|----------------|--------------------|
| Diazepam (B) | Dantrolene (A) |
| Naltrexone (D) | Lidocaine (C) |
| | Nitroglycerine (E) |

العبارة 92-93: مريض عمره 30 عاماً بالمشفى مصاب بالإيدز، تعداد CD4 50 /ميكروليتر، عولج بمضادات للفيروسات عالية الفعالية (HAART) المألوفة من zidovudine (ZDV)، Lamivudine (3TC)، و didanosine (ddi)، وأدوية أخرى أضيفت لهذا المريض تشمل acyclovir، clarithromycin، foscarnet، rifabutin، و trimethoprim-sulfamethoxazole.

92. أي من العبارة التالية حول التدبير الدوائي لهذا المريض صحيحة؟

- (A) CMV فعال جداً في إلحاق CMV
(B) Foscarnet أو فعالية ضد سلالات HSV من TK
(C) يحرس Indinavir تشكل الأثرجات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(D) إن التهاب البنكرياس سمية متعددة الجرعة لـ Zidovudine
(E) سوف لن يكشف RNA الفيروسي في دم هذا المريض

93. لا تقيّد جميع الأدوية التي وصفت لهذا المريض في الوقاية أو المعالجة ضد الأخماج الانتهازية التالية عن:

- (A) المضادات البيوض
(B) الفيروس المضخم للخلايا
(C) التطهرات الطيفية داخل الخلايا
(D) التكتيس الدوائي الكاينوي
(E) التوكسينوليسما القرونية

94. بعد حلة طوال الليل، ثم إحصار رجل عمره 38 عاماً لغرفة الإسعاف في الخامسة صباحاً من قبل أصدقائه، في الساعات المبكرة من الصباح أصبح المريض سميد جداً ومثار وكثير الكلام، بعد ساعة واحدة أصبح مصاباً بالدوار وشاحب تماماً ولم أصيب بالإقياء، لاحظنا أصدقائه فيما بعد أن شفاؤه وأصابعه أصبحت ذات حركات تنفضية سريعة وبدأ عليه الأهلان، أظهر الفحص الفيزيائي في المشفى رجل جيد التلباس ومظهر يدل على الشراهة وهو مثار جداً وغير متناسق، كان ضغط الدم لديه 110/80 ملم ز، نظم القلب 100/دقيقة، وتنظم التنفس 20/دقيقة، الأعراض والعلامات الأخرى تشمل شعوب جفاف، أغشية اللب، توسع حدقة، ضرب حرارة وازدياد المنكسات الوترية المعينة، التشخيص البدني المقول في هذه الحالة بأن المريض متسمم بالـ

| | |
|-------------------|-------------|
| Cocaine (A) | Ethanol (B) |
| Flunitrazepam (C) | Hashish (D) |
| | Heroin (E) |

95. أي من التالي أقل احتمالاً أن تكون من خصائص الانسمام المزمن بالبرصاص؟

- (A) تخثر أنيوي حاد
(B) المقه
(C) وذمة رئوية مزمنة
(D) فقر دم ضد الكريات
(E) شلل العصب الكعبوي

96. أي من العبارة التالية حول الـ reserpine خاطئة؟

- (A) يهضم آلية العامل المتوسع في شفاء الناقل المشبكي للحيويصلات المخازنة
(B) يسبب بجرعاته العالية أعراضاً شبيهة الاضطراب الاكتيبي الشديد
(C) مشتق من مصدر نباتي

- (D) ارتفاع الضغط الشرياني هو استئطاف لاستعماله، ولكن نادراً ما يستعمل الآن
(E) يستعمل في تدبير الفيريكروموسيتوما
97. أي من العوامل التالية تستعمل في ارتفاع الضغط الشرياني. هو مظهر دواء تتحول إلى الشكل الفعال في الدم؟
(A) Clonidine
(B) Doxazosin
(C) Methylopa
(D) Nitroprussiate
(E) Veranamil
98. أي من العبارات التالية حول الكوكالين خاطئة؟
(A) يحصر أكتية الصوديوم في الأغشية المحورية
(B) يزيد الضغط الدموي نتيجة قدرته على تحرير النورابين نفرون من النهايات العصبية الودية
(C) قد يحدث بالجهرات العالية اضطراب نظم قلمي
(D) مشتق من مصد نيتاشي
(E) تطبيقه الموضعي قد يفيد كمخدر مريض ومحدد للتخفيف
99. إن تناول الحار خلال ال rod tide (نتيجة أنواع الكثرة من dimoflagellate) لا ينصح به. وذلك لأن الحار من المحتمل أن يحتوي
(A) الزونج
(B) ذيفان الوبائلي
(C) مساند
(D) Tetradotoxin
(E) Saxioxen
100. أي من العبارات التالية حول حاصرات مستقبلات بيتا الأدرجينية خاطئة؟
(A) يجب تقادي حاصرات بيتا غير الاصطناعية عن مرضى الربو القصبي
(B) يتم حصار كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرجينية مال Labetolol
(C) قد يفيد ال Glueugen في معالجة الشبه القلبي الحداث بحاصرات بيتا
(D) تخفي علامات تطور فرط نشاط الدرق
(E) تشمل معالجة الزرق بشكل شائع استعمال ال Propranolol موضعياً
101. أنشى عمرها 35 عاماً، لم تصبح حاملاً بعد، تعاني منذ شهر من ألم، عدم راحة، شبيه مزاجي خلال البورات الملطية، قد تستبعد من استعمال المشط الاصطناعي لعدم التقاط السيروتونين.
(A) Amitriptyline
(B) Bupropion
(C) Mirtazapine
(D) Paroxetine
(E) Trazodone
102. رجل مدمن على الهيروئين عمره 23 عاماً، أحضر إلى المشفى يعاني من بطء حركة وصلابة عضلية ملحوظة ووجع، وتسوء الحف كانت الحركات خارج الهرمية دائمة لديه، حيث أنه كان يتناول هذا العامل النزام نخاليا الأعصاب الدوبامينرجية في الجسم الخشيط الأسود.
(A) MDMA
(B) MPTD
(C) Ma-hung
(D) Meperidine
(E) Mescaline
103. أي من العبارات التالية حول Penazocine خاطئة؟
(A) مسكنة على الأقل بشكل يتبادل مع الكودئين
(B) تحدث تركبنا
(C) تصنف كمخدر ومعاكس مستقبل
(D) مقلد تام على مستقبلات mu
(E) قد تتداخل مع التأثيرات المسكنة المعروفة
104. رجل مصاب بالتهنصام عمره 24 عاماً، عولج لمدة سنوات بالهالوبيريدول ولكن أصبحت لديه التأثيرات الشبيهة بداء باركنسون سوء، أوقف الدواء وبدء بالمعالجة بال Olanzapine. أي من العبارات التالية حول المعالجة الجديدة خاطئة؟
(A) قد تحتاج التأثيرات المضادة للتشنج عدة أسابيع
(B) تخفف بعض الأعراض السلبيه للتهنصام
(C) تسبب نقص الحبيبات

- (D) تمتلك ألفة عالية تجاه مستقبلات الميرونوتين أكثر من مستقبلات الدوبامين في الجذلة العصبية المركزية
- (E) أقل تأثيراً على وظيفة النحاس من الهالوبيريديول
105. مريض عمره 44 عاماً يعاني من الإدمان الكحولي أدخل ضمن برنامج معالجة للمقيمين حيث يؤكد على معالجة المجموعة وتستهمل عوامل فارماكولوجية. أعطى المريض دواءً ينقص من الرغبة في الكحول. من المحتمل أن يتداخل مع الوطائف العصبية المنظمة للبيبتيدات الأفيونية. وبما أن الدواء لم يسبب تأثيرات غير مرغوبة إذا تناول المريض المشروبات الكحولية، فيمكن تحديد الدواء على أنه
- | | |
|----------------|-----------------|
| Disulfiram (B) | Bupropion (A) |
| Naltrexone (D) | Naloxophine (C) |
| | Sertraline (E) |
106. امرأة عمرها 32 عاماً حضرت بالأم بطنتي في الربع السفلي ومقررات قلبية مهبلية حيث أظهر تنوين غرام وجود عصابات سلبية الغرام. كان التشخيص الأولي مرض حوضي التهابي. أي من المبارات التالية حول هذه المريضة صحيحة؟
- (A) الأمينوغلوكونيدات فعالة ضد اللا هوائيات
- (B) Cefoxitin ذات فعالية ضد العصبونيات الهشة
- (C) تحتاج أحماس الكلاسيديا الحوضية الانتهازية لإعطاء الأميسيلين
- (D) إعطاء جرعة وحيدة من Azithromycin عادة شافية
- (E) المريضة بالمرض الحوضي الانتهازية يجب أن تقبل في المشفى
107. هذا العامل، الذي يستعمل في المعالجة الكيميائية لسفوما هودجكين، هو معرض فعال للابيضاض
- | | |
|-----------------|-----------------|
| Doxorubicin (B) | Disulfiram (A) |
| Procabazine (D) | Prednisone (C) |
| | Vinblastine (E) |
108. يستعملك الـ Bleomycin في أنظمة المشاركة الدوائية الأكثر فعالية في المعالجة الكيميائية لكارسينوما الخصية. أي من العبارات التالية حول هذا الدواء صحيحة؟
- (A) يؤثر بشكل رئيسي على المور M من الحلقة الحلوية
- (B) مشتق من نحاء أشجار Yew
- (C) تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة
- (D) يحدث احتلال أعصاب محيطي في أكثر من 50٪ من المرضى
- (E) قد يحدث ارتشاحات رئوية وتثيف
109. خضرت طالب في المدرسة العليا بصداع، حمى، وسعال منذ يومين. التشيع كان قليلاً وغير قهصي وأظهر تنوين غرام وجود خلايا بيضاء ولكن لم يظهر متعضيات. حيث أن المريض يبدو أنه مصاب بذات رئة لا نموذجية، فيجب عليه البدء بمعالجته بـ
- | | |
|------------------|-----------------|
| Cefazolin (A) | Clindamycin (B) |
| Erythromycin (C) | Gentamicin (D) |
| Trovafoxacin (E) | |
110. أي من المبارات التالية حول Ciprofloxacin خاطئة؟
- (A) مبيد جرثومي ضد المتعضيات المتحصنة عليه
- (B) يثبط التوتروايزوميراز الجرثومي
- (C) هناك ازدياد في السلالات المقاومة من الميكروبات الإيجابية الغرام
- (D) أثبت أنه آمن خلال الحمل
- (E) التهاب الأوتار من التأثيرات الجانبية المحتملة
111. الدواء المفضل في تدبير تظهل العظام الناجم عن استعمال الستيرويدات القشرية السكرية بجرعة عالية هو
- | | |
|-----------------|-----------------|
| Alendronate (A) | Calcitonin (B) |
| Mesranol (C) | Oxandrolone (D) |
| Vitamin D (E) | |
112. تشمل آلية تأثير الـ Cyclosporine
- (A) تثبيط الـ Calcineurin
- (B) الارتباط مع الـ Cyclophilin وسبب تثبيط الفوسفاتاز السيترولاسمية

- (C) حصار مستقبلات الأدرينالين (2-11)
 (D) تثبيط التوسيع الوعائي
 (E) تثبيط الإطلاق المكونة لتقي العضام
110. الاستجابات العارضة بالأسبرين والإيبوبروفين شائعة الحدوث. كلا الدوائين متوفرين دون وصفة طبية (OTC) كإقران ذات مذاق طيب قليلة للمضغ، في حالات فطرت الجرعة الأسبرين أكثر احتشالاً من الإيبوبروفين أن يسمى:
 (A) عدم استقرار ذاتي
 (B) تحزير كيدي
 (C) حمض استقلابي
 (D) نقص صفائح
 (E) اضطراب نظم قلبي بطيئ

العبارة 114-115، مادة مخدرة أعطيت كجرعة وريدية (الدواء 1) بينما تم تسجيل الشغل الانقباضي والانساضي ونظم القلب، كما هو مبين في الشكل على الجانب الأيسر أدناه، بينما تم إيقاف التسجيل. أضيف الدواء (2) (مركزي). ثم إعطاء الدواء (1) مرة أخرى، كما يظهر الجانب الأيمن من الشكل.



114. حدد الدواء (1) من القائمة الأتية
- | | |
|--------------------|-------------------|
| Diphenhydramin (B) | Atropine (A) |
| Endothelin (D) | Echthiophate (C) |
| Histamine (F) | Epinephrine (E) |
| Norepinephrine (H) | Isoproterenol (G) |
| Phenylephrine (J) | Phenolamine (I) |
| | Terbutaline (K) |
115. حدد الدواء (2) من القائمة الأتية
- | | |
|--------------------|--------------------|
| Atropine (B) | Angiotensin II (A) |
| Diphenhydramin (D) | Bethanechol (C) |
| Epinephrine (F) | Endothelin (E) |
| Norepinephrine (H) | Isoproterenol (G) |
| Phenylephrine (J) | Phenolamine (I) |
| | Terbutaline (K) |

116. أي من العبارة التالية حول الـ mebendazole خاطئة
 (A) هو الدواء الأول المفضل في معالجة أخصاج الديدان الشصية والفيوسية
 (B) يسبب تفاعل مازوتي، الذي ينجم عن التلوثات السامة من الديدان الميتة
 (C) يجب نقاديه خلال الحمل
 (D) يشغل تراص الأنايب الدقيقة
 (E) يمتلك مؤثر علاجي مرتفع
117. في معالجة قصور الدرق، يفضل الثيروكسين عن Liothyronine لأن الثيروكسين
 (A) يمكن أن يصنع بسهولة أكبر من تقنية تأسب الـ DNA
 (B) ذو نصف عمر أطول
 (C) يمتلك أقل أعلى تجاه مستقبلات الهرمون الدرقي
 (D) ذو تأثير أسرع
 (E) أكثر احتشالاً أن يحسن من مزاج المريض

أي من العبارة التالية حول محرضات إفراز الأنسولين خاطئة؟

- (A) يحصر أقبية البوتاسيوم في أغشية خلية بيتا البنكرياسية
(B) يؤدي استعمالها المزمن إلى نقص الفلوكالكون
(C) فعالة في التمتع الأول والثاني من السكري
(D) قد يكون هبوط سكر الدم شديداً بعكرات السلينويل يوريا الأكثر قوة
(E) يمتلك Repaglinide بدء تأثير سريع ولكنه ذو مدة تأثير قصيرة جداً
119. امرأة شابة تعاني من تسبحة كوتها قامت بجماع جنسي غير محمي قبل 12 الساعة. بناءً على دورتها الطمثية، تتوقع حدوث الحمل. أي من الأدوية التالية يجب عليها أن تستعمل كمانع حمل ما بعد الجماع؟
(A) Clomiphene
(B) Diethylstilbestrol + raloxifene
(C) Ethinylestradiol + norethandrone
(D) Flutamide
(E) Lenorezole + finasteride
120. ضياء يتلحق باستعمال الـ Thiazolidinedione في الداء السكري، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) هي محرضات للألزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الدواء
(B) تتداخل مع مستقبلات Peroxisome-proliferator-activated
(C) هبوط سكر الدم المشكلة الرئيسية لها، عندما تستعمل كمعالجة وحيدة مفردة في التمتع الثاني من الداء السكري
(D) تنقص كلاً من ارتفاع سكر الدم الصيامي وما بعد الطعام
(E) على الرغم من أنه نادر، يسبب troglitazone قصور كبدي

مفتاح الإجابات للاختبار 1*

- | | | |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| (24) E . 60 | (3) B . 29 | (5) D . 1 |
| (30,29) E . 61 | (4) C . 30 | (1) B . 2 |
| (30,29) B . 62 | (9, 8, 6) A . 31 | (26) B . 3 |
| (30) C . 63 | (33) A . 32 | (20,13,9) B . 4 |
| (30) D . 64 | (2) B . 33 | (17) A . 5 |
| (29) C . 65 | (9) D . 34 | (16) C . 6 |
| (29) A . 66 | (8) C . 35 | (14) E . 7 |
| (29) D . 67 | (34) D . 36 | (15,14) E . 8 |
| (22,21) D . 68 | (40) B . 37 | (15,11) A . 9 |
| (29,28) E . 69 | (10) E . 38 | (7) A . 10 |
| (59,22) A . 70 | (12) E . 39 | (7) C . 11 |
| (51,45) A . 71 | (12) E . 40 | (3) B . 12 |
| (45) C . 72 | (15) A . 41 | (1) D . 13 |
| (45) D . 73 | (15) C . 42 | (9,6) C . 14 |
| (51,43) B . 74 | (13) D . 43 | (27) C . 15 |
| (51,43) E . 75 | (13) A . 44 | (8) A . 16 |
| (45,43) D . 76 | (20) C . 45 | (36) B . 17 |
| (46) B . 77 | (20) D . 46 | (15) B . 18 |
| (51,50, 43) D . 78 | (11,10) C . 47 | (33) E . 19 |
| (53,46) E . 79 | (16) C . 48 | (34) A . 20 |
| (55) C . 80 | (9) B . 49 | (12,11) C . 21 |
| (55) A . 81 | (36) E . 50 | (12) H . 22 |
| (47) B . 82 | (21) E . 51 | (18) B . 23 |
| (48) E . 83 | (32, 23) E . 52 | (19,18) A . 24 |
| (59,36) A . 84 | (59, 23, 22) B . 53 | (20) A . 25 |
| (59) E . 85 | (24, 3) D . 54 | (36) C . 26 |
| (48) C . 86 | (25) A . 55 | (2) C . 27 |
| (53) B . 87 | (25, 22) C . 56 | (1) C . 28 |
| (14) A . 88 | (36, 31) D . 57 | |
| (56) E . 89 | (31) B . 58 | |
| (59,30) D . 90 | (32) D . 59 | |

* الأرقام بين القوسين هي الفصائل التي يمكن إيجاد الإجابات فيها.

| | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| (42) A . 111 | (30) D . 101 | (58) D . 91 |
| (56) B . 112 | (32,28) B . 102 | (49) B . 92 |
| (57,36) C . 113 | (31) D . 101 | (49,48) A . 93 |
| (37) . 114 | (29) C . 103 | (59,32) A . 94 |
| (16) . 115 | (32,31,23) D . 105 | (59,58) C . 95 |
| (54) H . 116 | (51,43) B . 106 | (11,5) . 96 |
| (38) E . 117 | (55) D . 107 | (11,4) . 97 |
| (41) . 118 | (52) E . 108 | (9,6) B . 98 |
| (40) C . 119 | (51,44) C . 109 | (6) D . 99 |
| (41) C . 120 | (46) D . 110 | (12,11,10) E . 100 |

الملحق 111

امتحان 2

توجيهات: كل عبارة مرفوعة أو غير تامة في هذا القسم تتبع بإجابات أو متمعات للعبارة، اختر جواباً واحداً أو متمماً للعبارة حيث يكون الأفضل في كل حالة.

1. أي من الآتي هو تأثير شائع للأدوية المثبطة للمونوكسين؟
 - (A) نقص الحركات الحيوية
 - (B) نقص إفراز الغدد المعابية
 - (C) ارتفاع ضغط شرياني
 - (D) تثبيط الغدد المرقية
 - (E) تقنض حذقة
2. أي من العبارات التالية حول nitric oxide خاطئة؟
 - (A) يتركب التريتك أكسيد في البطانة الوعائية والدماغ
 - (B) يتحدو التريتك أكسيد من حويصلات الخزن بتأثير الأستيل كولين
 - (C) يتحدو التريتك أكسيد من الجزيئات ذات مصدر خارجي مثل الـ nitrate و nitroprusside
 - (D) يشبه التريتك أكسيد synthase بواسطة الهستامين
 - (E) يتواجد التريتك أكسيد synthase بشكلين المحرض والبثوي
3. فيما يتعلق بتوزع الدواء من الدم إلى الأنسجة
 - (A) يعبر الصبيب الدموي التنسجي عامل هام
 - (B) قابلية انحلال الدواء في التنسج عام هام
 - (C) تركيز الدواء في الدم عامل هام
 - (D) حجم (volume) التنسج عامل هام
 - (E) جميع ما ذكر أعلاه عوامل عامة
4. المستقبلات التي تتواصل بتغلغلها مع تفعيل التيروزين كيناز داخل الخلية تكون نموتياً لـ
 - (A) مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية
 - (B) ليروتين G المرتبط
 - (C) مستقبلات الأنسولين أو عامل النمو البشري
 - (D) مستقبلات المسترويدات
 - (E) مستقبلات الفيتامين D
5. مريض مصاب باضطراب نظم قلبي سوف يتناول اليدوكالين بتسريب ثابت. التركيز البلازمي المستهدف 3 ملغ/دول. المخاريات الحرائكية الفارماكولوجية لليدوكالين في مجموع السكان هي $V_d = 70$ ليتر، $Cl = 356$ ليتر/ساعة، و $t_{1/2} = 1.4$ ساعة. بدأ تسريب الوريد. ثم قياس التركيز البلازمي بعد 28 ساعة وكانت 1.5 ملغ/ليتر. هذا يشير إلى أن التركيز البلازمي النهائي لحالة الثبات (SS) عند هذا المريض سوف يكون
 - (A) 1.5 ملغ/دول
 - (B) 2.0 ملغ/دول
 - (C) 3.0 ملغ/دول
 - (D) 6.0 ملغ/دول
 - (E) عدم كفاية المعطيات
6. دواء جديد سوف يقيم، قبل البدء بتجربته على الإنسان، تتطلب قوانين الـ FDA الآتي:
 - (A) أن يدرس الدواء عند ثلاثة أنواع من الثدييات
 - (B) جميع البيانات السمية الحادة والمزمنة عند الجهوران يجب أن تقدم إلى الـ FDA
 - (C) يجب أن يكون الدواء آمن عند الحيوانات المصابة بالمرض المستهدف (المراد معالجته)
 - (D) يجب أن يظهر الدواء أنه خال من التأثيرات السرمطة
 - (E) يجب أن تدرس تأثيرات الدواء على الإنجاب (reproduction) على الأقل في نوعين من الحيوانات
7. الدواء الذي يحصر تأثير التسريب الوريدي البطيء للتقليل لإقرين على نظم القلب هو

| | |
|-----------------|-------------------|
| Haloperedol (B) | Atropine (A) |
| Pilocarpine (D) | Physostigmine (C) |
| | Propranolol (E) |

قبل المريض في غرفة الإسعاف ولديه هبوط ضغط انتصابي مع دلائل تشير لوجود انزف هضغي. أي من الآتي أكثر موصى في وصف الاستجابة الذاتية لهذا النزف؟

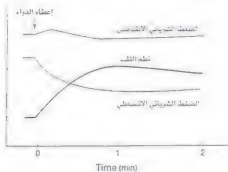
- (A) تباطؤ نظم القلب، توسع الحدقة، جلد رطب
(B) تسرع نظم القلب، توسع حدقة، جلد رطب
(C) تباطؤ نظم القلب، جلد جاف، ازدياد أصوات الأمعاء
(D) تسرع نظم القلب، جلد جاف، تضيق حدقة، ازدياد أصوات الأمعاء
(E) تسرع نظم القلب، تضيق حدقة، جلد دافئ

رجل عمره 65 عاماً مصاب بمرض مفتوح الزاوية، الدواء الأقل احتمالاً أن يكون ذو قيمة علاجية في هذه الحالة هو

| | |
|-----------------|-------------------|
| Epinephrine (B) | Acetazolamide (A) |
| Pilocarpine (D) | Isoproterenol (C) |
| | Timolol (E) |

10. دواء جديد تم إعطاؤه لمجموعة متطوعين أصحاء، إعطاء جرعات وريدية منه سميت بتدلات في الضغط الدموي ونظم القلب مبنية في الشكل أدناه. المستقبلات التي يمكن أن تكون ذات ألفة كبيرة تجاه الدواء الجديد هي

- (A) α_1 , α_2 و B
(B) α_1 , α_2 فقط
(C) B و B₁ فقط
(D) M₁ الموسكارينية فقط
(E) N₁ النيكوتينية فقط



11. صبي عمره 14 عاماً تطورت لديه علامات شاك بعد حقنة بالبنسلين في مكتب الطبيب، 12 كم إعطاء الابين تقويم حقناً وريدياً، أي من التالي أقل احتمالاً؟

- (A) توسع الشفويات
(B) فرط مونتاسيوم الدم
(C) هبوط سكر الدم
(D) ازدياد الكريات البيض
(E) تسرع القلب

12. ان تسريب الفنتولامين داخل المسائل الدماغية الشوكي عند حيوان التجربة موفقه يقضي عن التأثير الخافض

- للضغط الشرياني لـ
(A) Clonidine
(B) Enalapril
(C) Guanethidine

Reserpine (D)
Trimethaphan (E)

العبارات 13-14: أتى رجل عمره 52 عاماً يعمل في التمديدات الصحية إلى المكتب يشتكي من بدء متقطع من الألم الصدري، وصف كإحساس ضيق، ثقل فوق القص يأتي على الجهد ويختفي بعد 15 دقيقة عندما يتوقف، بعد كامل الفحص القلبي والرئوي والتنظير التالي، وضعت تشخيصك بأنه خناق جهدي.

13. فيما يتعلق بالمعالجة الدوائية لهذا المريض، أي من التالي يصف بدقة التأثير المفيد للترينثامين في حالته؟

(A) توسع الشريينات الإكليلية ينقص المقاومة ويزيد صبيب الدم الإكليلي عبر الأنسجة ناعسة التروية

(B) توسع الشريينات المحيطة يزيد من عمل القلب

(C) توسع الأوردة الجهازية ينجم عنه تناقص حجم القلب الانقباضي

(D) ازدياد السيلات الودية (outflow) يزيد من الصبيب الإكليلي

(E) تدرج القلب يزيد من الصبيب الإكليلي في الانقباضي

14. دواء مفيد في الخناق ولكنه يسبب إمساكاً، ووذمة، وازدياد حجم القلب هو

Diazepam (A)

Hydralazine (B)

Isosorbide dinitrate (C)

Nitroglycerin (D)

Propranolol (E)

15. دواء ملائم لإحداث زيادة قليلة (5-15 دقيقة) في القوة البمعية للقلب هو

Digoxin (A)

Edrophonium (B)

Ergotamine (C)

Pralidoxime (D)

Pyridostigmine (E)

16. مريض عمره 30 عاماً لديه قصة داء سكري من النمط I أتى إليك يشتكي من نفخة وتشنجها حاضمين بعد الوجبات، حدث الإقياء بعد الوجبات في العديد من المناسبات، أظهر التنظير تأخر إفراغ المعدة وضخمت له اعتلال المعدة سكري، أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة لهذا المريض؟

Famotidine (A)

Mesoclopramide (B)

Misoprostol (C)

Omeprazole (D)

Ondansetron (E)

17. الأدوية التي تحصر مستقبل α في الخلايا الماثرة في النهايات العصبية الأدرينية

(A) تماكس تأثيرات Isoproterenol على نظم القلب

(B) تماكس بعض تأثيرات الـ Epinephrine على ضغط الدم

(C) تماكس تأثيرات الـ Epinephrine على الأدرينل سبكلاز

(D) تسبب توسع حدة

(E) تقلص مستويات غلوكوكز الدم

العبارات 18-19: رجل شريك في المبيعات عمره 47 عاماً تطور لديه اعتلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتقاني شديد وصف بالديجوكسين حالته. إضافة لأعراض وعلامات قصور القلب، أصبح مكتئب بشدة حول حالته ذات الإنذار السيء.

18. الوصف الأكثر دقة لألية الديجيتال في قصور القلب الاحتقاني هو

(A) إنقاص التوارد من السوديوم ينجم عن ازدياد مخازن الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية

(B) حصار مضخة الصوديوم ينجم عنه ازدياد الكالسيوم عبر أقتية الكالسيوم

(C) حصار ناقل البوتاسيوم ينجم عنه ازدياد بوتاسيوم داخل الخلية

(D) خيوط الأكتين ميوزين تكون حساسة للكالسيوم

(E) ازدياد التوارد من دخول الكالسيوم يسبب ازدياد تحور الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية

19. بعد 6 أشهر من المعالجة بالديجوكسين، حاول المريض الانتحار بابتلاعه 75 مضغوطة (قرص) من الديجوكسين (0.25 ملغ كل منها). كشف من قبل زوجته وأحضرتة إلى المشفى إلى غرفة الإسعاف بمساعدة

رجال الإنعاف (Paramedics) . لأن ضغط الدم 50/100، نظم القلب 40/دقيقة، ويجب أن يُمالح الانعاش الناجم عن قرض جرعة الديجوكسين الانتعاشية بال:

- (A) وصف أضعاف الديجوكسين
- (B) وصف الفينيثيون وريدياً
- (C) وصف بيكربونات الصوديوم
- (D) حقن مغزويوم المصل
- (E) رفع بوتاسيوم المصل إلى 7 مئلك/ليتر

العيارات 20-21: امرأة عمرها 70 عاماً سقطت منذ عامين وكسرت وركبها، وسوف تعالج الآن من ارتفاع الضغط الدموي 100/170 ملم ز.

20. عند معالجة ارتفاع ضغط الدم، يجب أن تكون الأدوية المستخدمة الانتعاشية هي:

- (A) Cimetidine
- (B) Gemethidine
- (C) Nivatalazine
- (D) Frazem
- (E) Propranolol

21. أي من الآتي يتوافق بهبوط الضغط الانتعاشي فقط خلال الجرعات الأولى القليلة فقط؟

- (A) Clozidine
- (B) Clozamine
- (C) Isotiazine
- (D) Frazem
- (E) Propranolol

22. أي من العوامل التالية أقل حماية للسجل الهضمي من التقرح الهضمي؟

- (A) Antacid
- (B) Cimetidine
- (C) Gemethidine
- (D) Misoprostol
- (E) Sucralfate

العيارات 23، 24: امرأة عمرها 52 عاماً قبلت في غرفة الإنعاف بقمعة معالجة دوائية من حالات متعددة، شوارد العمل لديها، ويست كالأني (القيم الطبيعية بين قوسين)

Na^+ : 140 مئلك/ليتر (135-145) K^+ : 3 مئلك/ليتر (3.5-5)
 Cl^- : 106 مئلك/ليتر (98-107) pH : 7.50 (7.31-7.41)

23. من المحتمل أن هذه المريض تتناول

- (A) Acetazolamide
- (B) Amiloride
- (C) Digoxin
- (D) Furosemide
- (E) Quindine

24. ظهرت بعض التعاليل الشاذية (بدون الاهتمام بالنسب) بأن المريض سوف تدمج أكثر حاسمة للتأثيرات

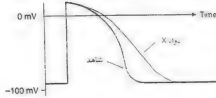
السمية لجميع الأدوية التالية بما

- (A) Digoxin
- (B) Imipramine
- (C) Procainamide
- (D) Quindine
- (E) Warfarin

25. دواء ينقص الضغط الدموي ويمتلك تأثيرات مسكنة ومضاد للتشنج يعطى داخل القناة الشوكية:

- (A) Atenolol
- (B) Clovidine
- (C) Morphine
- (D) Norepinephrine
- (E) Prazosin

26. تم إعداد خطة بديلة من جرعة قلبية لتسهيل الأفعال عبر القناة في جراحة عضلية معزولة، تم تسجيل مكونات الدم قبل وبعد تطبيق الدواء 50%. حدد الدواء 50% من القائمة التالية



- | | |
|---------------|---------------|
| Esmolol (B) | Adenosine (A) |
| Quinidine (D) | Ibutilide (C) |
| | Verapamil (E) |

27. يمتلك البروبرانولول والهيديالازين أي من التأثيرات التالية الشائعة؟

- | | |
|---------------------------------|--|
| (A) تنقص قوة القلب | (B) تنقص إنتاج القلب |
| (C) تنقص من وسطي الضغط الشرياني | (D) تزيد من المقاومة الوعائية الجاهزية |
| (E) تسرع القلب | |

28. مزارع عمره 54 عاماً لديه قصبة حصبية كلوية مؤلمة جداً ومتكررة وذات تواتر منذ خمس سنوات. المعالجة المزمعة المناسبة لهذا المريض هي

- | | |
|-----------------|-------------------------|
| Furosemide (A) | Hydrochlorothiazide (B) |
| Morphine (C) | Spirolactone (D) |
| Triamterene (E) | |

29. مدير إداري عمره 55 عاماً لديه اضطلال عضلة قلبية مع قصور قلب احتشائي. عولج الحفريات، آلية تأثير الـ Furosemide أفضل ما توصف بأنها

- | | |
|---|--------------------------------|
| (A) تتداخل بتبادل H^+/HCO_3^- | (B) حصار ناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$ |
| (C) حصار التناقل المساعد Na^+/Cl^- | (D) حصار الانتهزاز كرونيك |
| (E) تثبيط التشكل الجيني (لثورثي) لا DNA في الكلية | |

30. أي من الببتيدات التالية ليست موسعة للأوعية؟

- | |
|---|
| (A) الببتيد الأذيني المتأرجح للمنوبيوم (ANP) |
| (B) الببتيد المرتبط بمورثة (جين) الكالسيومين (CGRP) |
| (C) الاندورين |
| (D) المادة P |
| (E) الببتيد المعوي، تفرغ المعوي |

31. إن السيكلوكسجيناز-1 و-2 مسؤولة عن

- | |
|---|
| (A) تركيب البروستاغلاندينات من الأراشيدونيك |
| (B) تركيب الليكوترينات من الأراشيدونيك |
| (C) تحول الـ ATP إلى cAMP |
| (D) استقلاب تقويشي إلى cAMP |
| (E) تحول GTP إلى cGMP |

المعيار 32-33: طالب عمره 16 عاماً مصاب بالربو القصبي منذ سنتي سنوات، إزدادت لديه حوادث التقيص القصبي الشديدة حديثاً، طُلب أن تراجع خطة علاجه.

32. أي من العوامل التالية أقل احتمالاً أن تكون ذات قيمة علاجية في حصة التقيص القصبي الحادة الطبيعية؟

- | | |
|--------------------|-----------------|
| Albuterol (A) | Ipratropium (B) |
| Metaproterenol (C) | Nedocromil (D) |
| Theophylline (E) | |

33. أي من التالي هو من تأثير سمي مميز للتيوفيللين؟

- | |
|----------------------|
| (A) حصار أذيني بطيئي |
| (B) يبطئ قلبي |

- (C) اختلاجات
(E) جفاف فم
34. لا تشمل المظاهر السمية للمخدرات الموضعية الآتي:
(A) اضطراب نظم قلمي مع هذم (bupivacaine)
(B) اختلاجات (lidocaine)
(C) دوخة تركيز (lidocaine)
(D) ارتفاع ضغط شرياني وإسماعي، سكتة دماغية (procaine)
(E) حنك فم صديدي (propofol)
35. إجراء التخدير المكنر الذي كان يشمل استعمال المسكنات كبريتون والهالوثان لمريض جراحى تطور لديه ضلابة عقلية شديدة، ارتفاع ضغط دموي و ارتفاع حرارة، تدبير هذا المريض سوف يشمل غالباً إعطاء:
(A) Baclofen
(B) Cyclobenzaprine
(C) Danolone
(D) Naloxone
(E) Tubocurarine
36. رجل بعمر 56 سنة قبل في وحدة العناية الإكليلية باحتشاء عضلة قلبية، وتحاول أن تعمل على حلّ الاستداد الإكليلي باستعمال عامل حال للثخرة، تشمل القصة المرضية الحديثة إصابة بضمخ بطنيوي بالكووات العظيمة (من شهر سابق) ونزف من السطح الشفوي تالي للثخرة مني سبب (منذ ستة أشهر سابقة)، تشمل قائمة شفاء مريض هي: البان الشحم الكلي، يتناول الأسبرين 325 ملغ قرص واحد يومياً منذ ستة سنوات، أي من التالي أكثر صحة؟
(A) بسبب قصته النزفية، فإن جميع حالات الثخرة مضادة للاستنباب
(B) بسبب قصة الدمخ بالمقدمات، فإن الـ alteplase وجميع خطورة عالية للإصابة بالتألق
(C) بسبب قصة الضخ بالمقدمات، فإن البستريوكيناز سوف يكون أقل فعالية مما هو متوقع
(D) حالات الثخرة سوف تكون ذات خطورة كبيرة لدى هذا المريض بسبب تناول الحدث للأسمدين
(E) يجب عدم استعمال الـ Urokinase لدى هذا المريض لأنصاب بمرض كلوي
37. أي من الأدوية التالية تتوافق بشكل صحيح مع تعبيرها الموزوني:
(A) Erythropoietin: «هر الدم كير الكريات»
(B) Fibrinogen: ينس المنسجات الناتجة عن الأيضات النفاذي
(C) Iron dextran: فقر الدم كير الكريات الشديد
(D) Ferrous sulfate: فقر الدم صقيز الكريات عن الحامل
(E) Folic acid: هيموكرومايز
38. فيما يتعلق بالشرى ميتوبريم سلفاميثوكسازول (TMP-SMZ)، أي من التأثيرات التالية خاطئة؟
(A) فعال ضد بعض متازلات الـ MRSA
(B) تحدث التأثيرات الجيدة للجراثيم من خلال الحصار التسلسلي لتكوين حصى الكوبك
(C) سوف يقيض الـ folic acid من التأثيرات الجانبية الدمية
(D) تستجيب غالبية أخماج السيليل التنفسي الـ TMP-SMZ حيث تملك فعالية ضد الكورات الكروية، السندمية الثوية والموركسل النارية.
(E) إن مركب بالثري ميتوبريم في الـ TMP-SMZ مسؤول عن تعزيز هبوط سكر الدم المشاهد مشتركاً بعض مركبات السلفونيل يوريا في الفاء السكري
39. أي من الخصائص المميزة للأدوية المضادة للثخرة أقل صحة؟
(A) الـ anagrelide: يوجب مدورة ثانوية متضخمة من العجرفة
(B) الـ Heparin: يوجب موت الخلايا العظمية بارتفاعات السليم (Thymine less)
(C) الـ Ketoconazole: يثبط السيتروكروم P450
(D) الـ Ticlopidine: يرتبط مع الألويسينول ويشكل معامات لثنائية صغيفة
(E) الـ Teronafine: علاج فعال في ططار الأظفار
40. تناقص تعداد CD4 إلى أقل من 200/ميكروليتر عند مريض الإيدز وتم ملاحظته وقتاً قصيراً شخ حدوث ذات لثة المكسب التروني، أي من الآتي أقل احتمالاً أن يكون فعالاً؟
(A) Aloguone
(B) Penamidine
(C) Zalcitabine
(D) Pyrimethamine + sulfadiazine
(E) Trimethoprim + sulfamethoxazole

41. فيما يتعلق بالأدوية المتضادة للطفيليات، أي من العبارات التالية غير صحيحة؟
 (A) إن الأحماج الشائكة بالديدان الشريطية عادة ما تستجيب على Praziquantel
 (B) الـ Diethylcarbamazine فعال في داء الفيلاريا
 (C) استعمال الـ ivermectin في المعالجة الكتلية لداء كلابية الذئب
 (D) الـ Metrifonate هو الدواء المفضل في معالجة أحماج الديدان المسوسة المعوية
 (E) تستجيب الأحماج بالديدان النوسية والموطية بشكل جيد على الـ Mebendazole
42. هذا العامل هو الدواء المفضل في الداء الأميبى الشديد وفي الخراج الكبدى. يتم تعاقبه إلى مركبات سمية بتوسط أنزيم البيروكساز فيروكساز، أو كسيف. ريدكتاز الموجود في الطفيلي.
 Diloxanide furate (A)
 Iodoquinol (C)
 Paromomycin (E)
 Emetine (B)
 Metronidazole (D)
43. فتاة عمرها 14 عاماً، أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المستشفى من قبل صديقاتها بعد مشورتها من على الحصان واضطهادها بالسباح. تم العثور أنها تآذت بشكل خطير، ولكن لديها سحجات وخدوش غير نظيفة فوق وجهها وذراعها. لا تذكر هذه الفتاة المرافقة أي تمفع قد أخذته بمرحلة الطفولة المبكرة ولم تذكر أي لقاح لها منذ 5-4 سنوات من عمرها. هذه الشريطة يجب معالجتها بـ:
 (A) صناد حيوي واسع الطيف
 (B) ديفان الكزاز والديفتيريا
 (C) الفلوبيون المضاعى للكرزاز
 (D) ديفان الكزاز - ديفتيريا مع صناد حيوي واسع الطيف
 (E) ديفان الكزاز - الديفتيريا والفلوبيون المضاعى للكرزاز
44. متضائل من حيث HLA والكريات الحمراء ABO التوافقية، تم زرع كلية له من قبل قريب معفى بالميكوبلازما التوافقية من الرئتين. أي من العبارات التالية حول هذا الدواء المشعل للمناعة خاطئة؟
 (A) يقلص الميتابوليزم من تفعيل عامل التماسك للأنتريكون 2-
 (B) لا يمتلك الميتابوليزم تأثيرات مباشرة على الاستجابات المناعية بتوسط الخلايا البائية
 (C) تثبيط نقل الأنظمة معقد بالجرعة
 (D) يحدث نسبة تقيح بأكثر من 10٪ من المرضى
 (E) قد يحدث اختلاجات في حال الجرعة الزائدة
45. عاصفة تحسسية عنيفة أجبرت عائلة تعيش في زهاية أن تمكث في شقة مسكنة ضعيفة التهوية لعدة أيام. خلال هذا الزمن، نشوون لدى جميع أفراد العائلة قليل من الفطائر، صمغ، ودوخة، الفتنة الأسفر في العانة أصبحت مصابة بتضيق رئتي وبعثت تكتل بسرعة، وتم أسبغت بالإغناء. أحضرت إلى غرفة الإسعاف في المستشفى المحلي. حالة المريضة أكثر خطراً أن تكون ناجحة عن
 (A) استنشاق أو شم الصمغ
 (B) تناول دهانات حاوية على الرصاص (pica)
 (C) استنشاق أول أكسيد الكربون
 (D) سوء تغذية
 (E) تسمم بثاني أكسيد الكبريت
46. مريضة شابة تستعمل حاتم حمل حموي سوف تتعالج من سل وتروي تمصحت أن تستعمل وسيلة إضافية لمنع الحمل حيث أن فعالية العوامل المنوية تنقص عموماً إذا احتوى نظامها العلاجي الآتي:
 Amikacin (A)
 Isoniazid (C)
 Rifampin (E)
 Ethambutol (B)
 Pyrazinamide (D)
47. أي من العبارات التالية حول التسمم بالمعادن الثقيلة خاطئة؟
 (A) قد يحدث التهاب معدة وأعضاء أخرى حاد بتناول اقراص الحديد
 (B) استعمال succimer الخافض هو التدبير القياسي للإستسمام بالثحاس
 (C) تناول دهان الـ flaking هو مصدر للإستسمام بالرصاص لدى الأطفال
 (D) إن واحة الثوم خلال التسمم - ويراز ذو فوام مائي زوي "Ricewater" هي علامات تسمم ناجم عن الزئبق غير العضوي
 (E) قد يحدث التهاب الرئوي بعد استنشاق أبخرة الزئبق
48. ينش استنشاق أول أكسيد الكربون من الأسباب الرئيسية للوفيات بالتسمم في الـ USA أي من العبارات التالية

حول هذا السم وتدابير خافضة؟

- (A) إعطاء الأكسجين (100٪) عن طريق كمامة ملائمة محكمة بحسب البدن وما عداها
(B) سوف يثبت التشخيص البدني بفحوصات المصنوع للمعادن الثقيلة هيموتوكسين
(C) أكسجين مفرط التوتر (2-3) 80% يوصى به عادة للمريض المصاب بشذوذ في ECG، أو مريض غيباب الوعائي، أو الحامل
(D) قد يحدث غيباب عصبي دالمة عند الأحياء بالتسمعات الشديدة
(E) الأشعة الخاطئة الحمراء و أسرة الطفر المصغرة الهلالية موجودة بأكثر من 90٪ من الحالات
8. أي من العبارات التالية حول سمات الفلوروكينولون خافضة؟
(A) تشمل سلف السيروفلوكساسين المضاد للعدوى المضاد للمعادن المضادة في الجهاز البولي التناسلي والسيل العصبي
(B) قد تتداخل الفلوروكينولونات مع استقلاب الكلورالدين
(C) يمتلك Levofloxacin فعالية جيدة ضد العوامل الممرضة المسببة لأخماج السيل التنفسي العلوي
(D) تشمل آليات المقاومة طفرات محددة في الجين (الموتة) على RNA بوليميراز العتمد على DNA
(E) يسمب ciprofloxacin نسبة عالية من الحساسية للعدوى
9. هذا الناقل العصبي، المتوضع في النخاع الشوكي، هو مشط للأعصاب الحركية عن طريق إزدياد ناقية شوارد الكلور.
(A) Acetylcholine
(B) Dopamine
(C) Glycine
(D) Serotonin
(E) Substance P

العبارة S1-S2: قام قسم الأبحاث في شركة صيدلانية بتحديد خمس أدوية جديدة ذات تأثيرات خاصة لمستقبل، يمتلك كل منها فعالية علاجية قيمة. نسبة التأثيرات الخاصة تظهر في الجدول التالي، حيث أن كلا من هذه الأدوية محبة للتسم وتستهلك عبور الحاجز الدموي الدماغي. نحن نأرجح أن تمتلك تأثيرات عصبية مركزية

التأثير الخاص باستجابات الجهد العصبية المركزية

| الدواء | بنيتا التفرع فقط (B) | كلورالدين (C) | دوبامين (D) | (A) GABA |
|--------|----------------------|---------------|-------------|----------|
| A | ++ | +++ | +++ | + |
| B | + | + | + | +++ |
| C | + | +++ | + | + |
| D | - | + | +++ | + |
| E | + | + | + | + |

الفتاح: عند (+) يشير إلى شدة التأثيرات الخاصة.

10. بناءً على هذه الوجودات المثبتة في الجدول أعلاه، أي دواء أكثر احتمالاً أن يتسبب أعراض داء باركنسون؟

- (A) دواء A
(B) دواء B
(C) دواء C
(D) دواء D
(E) دواء E

11. بناءً على البيانات الموجودة في الجدول أعلاه أي دواء أكثر احتمالاً أن يخفض نسبة الانبعاثات

- (A) دواء A
(B) دواء B
(C) دواء C
(D) دواء D
(E) دواء E

12. شاب عمره 20 عاماً أصبح معتمد فيزيولوجياً على الاستعمال غير الشاربي (redshift) "redshift". بعض من

- أعراض سحب شديدة تشمل الغثيان، الإقياء، هذيان واختلاجات دورية، أي من الأدوية التالية سوف لن تخفف هذه الأعراض؟
- Chlorzoxipoxide (B)
Diazepam (A)
Midazolam (D)
Prenobarbital (E)
54. البنزوديازيبينات أقل فعالية في
- (A) أعراض سحب الكحول
(B) نظام التخدير المتوازن
(C) التمدد اليديني المرفق جرعة الـ Phencyclidine
(D) اضطرابات الوساوس القهرية
(E) رهاب المجتمع
55. تنازل شخص محلول مضاد للتجمد يحتوي على الأيثان غلوكون وأحضر إلى غرفة الإسعاف في المشفى. أي العبارات التالية حول هذه الحالة من التسمم خاطئة؟
- (A) يستلزم التنال في المعالجة
(B) من المحتمل أن يوصف الإيثانول في التمدد
(C) الحماض الاستقلابي تثير الاحتمال
(D) بلورات الإيثانول قد تتواجد في البول
(E) سوء وظيفة كبدية سوف تشمل، يقع بعبء لامة (تشبه العاصفة الثلجية)
56. أي من الأدوية التالية تمتلك تأثيرات مضادة للاختلاج يحصرها الأتية الصوديوم في الأنشبة العصبية؟
- Acetazolamide (A)
Carbamazepine (B)
Diazepam (C)
Gabapentin (D)
Vigabatrin (E)
57. امرأة شابة تعاني من الاختلاجات عضلية أرتجالية تتناول دواء واحد فعال (حمض الفالبروات) كمعالجة وحيدة، وحيث أنها تخطط للعمل، قد قام طبيبها بتعديل الدواء إلى علاج آخر يتناول ذو فعالية قليلة كمشهور للألمنة. أي من الأدوية التالية تكون فعالة ضد الاختلاجات العضلية الارتجالية ولكن غالباً ما تحدث ناعس شديد لدى المرضى بالجرعة المطلوبة للسيطرة على الاختلاج؟
- Carbamazepine (A)
Clonazepam (B)
Ethosuximide (C)
Isomirgane (D)
Topiramate (E)
58. فيما يتعلق بالتأثيرات الفارماكودينمائية للمخدرات الموسمية، أي من العبارات التالية أكثر صحة؟
- (A) جميع المخدرات الموسمية ذات الروابط الأسترية موسعة للأوعية
(B) نسب الأميدات نسبة عالية من التفاعلات التنصيبية
(C) الأشكال الأخذة للبروتون (شاردة الهيدروجين) من هذه الأدوية تعد بمثابة الأنشبة الحيوية.
(D) الأشكال الشديدة من المخدرات الموسمية تسبب حصول الأتية الصوديوم الشاردية معتمدة على الاستعمال
(E) الألياف العصبية نوع A (الف) حساسة جداً للتعبير
59. أحضر مريضاً إلى غرفة الإسعاف تعاني من جرعة مفرطة من دواء محظور (غير مسموح به)، كانت مثارة، ولديها أفكار مضطربة، تعاني من الزرورية و سماع أصوات، الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن حالتها هو
- (A) GHB) Gamma - hydroxybutyrate
(B) الحشيش (hashish)
(C) الهيروين (Heroin)
(D) الماريجوانا (Marijuana)
(E) ميت أمفيتامين (Methamphetamine)
60. مريض مدمن مخدرات يعاني من أعراض مرضية، لاحظ الممرض موهب ملحوظ في التشنج الدموي والزيادة متزايدة الطرق الهوائية مباشرة بعد الحقن. الأطباء الأوربيدي للـ diphenhydramine يحدد بسرعة الضغط الشرياني وقطر الطرق الهوائية الخاصة بالأنشبة، تليها معالجة، من بين الخيارات، استعمل عن المحتمل أنه كان

- Atacurium (A)
butorfen (B)
Diazepam (C)
Tetracaine (D)
Vecuronium (E)

61. يحتوي الجدول التالي على بيانات حول خصائص مركبين مختلفين تمت الدراسة للاستعمال كمخدرات استنشاقية

| خصائص المخدرات الاستنشاقية | | |
|----------------------------|-----------------|--------|
| التركيز النسبي الانعكاسي | معايير الانقسام | المخدر |
| للجهاز القوي | الدم/الغشاء | |
| 0.1 | 0.8 | A |
| 1.4 | 1.4 | B |
| 0.01 | 5.0 | C |
| 0.01 | 2.3 | D |
| 1.35 | 1.8 | E |

العامل الأكثر احتمالاً أن يمتلك نسبة الشفاء الأقل من تأثير المخدر مع

- A) المخدر (A)
B) المخدر (B)
C) المخدر (C)
D) المخدر (D)
E) المخدر (E)

62. أي من العبارات التالية حول المسكنات الإفيونية خاطئة؟

- (A) تتنافس التأثيرات المسكنة لـ Meisnace و Naloxene
(B) يمتلك Codeine تأثيرات مضادة للسعال بجرعات أقل من الجرعات المسكنة
(C) يمتلك Morphine جاذبية حيوية قهوية محدودة
(D) Naltubuphine أقل احتمالاً أن يسهل الوطيفة التنفسية من الـ meperidine
(E) يتطور التحمل تجاه التأثيرات العينية والعضمية بسرعة خلال المعالجة المزمعة

63. التخلف القلبي، صغر حجم الرأس وعدم تطور منطقة منتصف الوجه عند الرضيع شرافق مع إصابة

الاستعمال المزمن الوالدي؛

- Cocaine (B) Amphetamine (A)
Mecaine (D) Ethanol (C)
Phencyclidine (E)

64. بعد تناول وجبة طعام تحتوي على سمك السردين، الحبة، والخمر، لاجمر، أخذ المريض 'العواشي المضاد للاكتئاب' فأصبح يعاني من نوبة ارتفاع ضغط شرياني، الدواء الأكثر احتمالاً أن يكون مسؤولاً عن ذلك هو:

- Fluoxetine (B) Bupropion (A)
Phenelzine (D) Imipramine (C)
Trazodone (E)

65. رجل عمره 54 عاماً، بعد إصابته بالسكتة الدماغية، تطور لديه تشنج عضلي ملحوظ، عدد من حالات التشنج يمكن استعمالها لإنقاص تشنج العضلات دون فقدان عام للمفوية العضلية، أي من الأدوية التالية

سوف تترافق مع هذا المريض؟

- Cyclobenzaprine (B) Baclofen (A)
Diazepam (D) Dabrofen (C)
Tizanidine (E)

66. مريضة مصابة بحصى لها عمل جراحي عمرها 45 عاماً تم تشديدها وريدياً بإعطاء propofol ثم وضعت على isoflurane كمرضي للعضلات الهيكلية، أعطيت في نهاية العمل الجراحي glycopyrrolate، pyridostigmine، وتم تدوير الألم بعد العمل الجراحي بإعطاء المورفين وريدياً، أي من العبارات التالية حول الأدوية المستخدمة في هذه الحالة أكثر صحة؟

- (A) إن استعمال شديدي الـ propofol مضاد استئطاب بسبب تأثيراته المثبطة
(B) يحمي الـ glycopyrrolate من التأثيرات القلبية القعالة للبريدوستيغمين
(C) إن التحركات العضلية الناجمة عن vecuronium تسبب الألم بعد العمل الجراحي
(D) من المحتمل أن يسبب البريدوستيغمين تأثيرات عصبية مركزة
(E) يمتلك الـ Isoflurane تأثيرات مريحة للعضلات الهيكلية أقل من المخدرات الانشائية الأخرى
67. امرأة تناول الـ Haloperidol تطورت لديها جملة من التأثيرات غير المرغوبة والتي تشمل انقطاع طمث، تشدي وسوء وظيفة خارج هرمية تشمل بطء الحركة و صلابة عضلية ورجفان على الراحة، وصفت لها طبيبها النفسي دواء جديد مضاد للقلق حيث يحسن الأعراض السلبية والإيجابية الفصام مع بعض التأثيرات الجانبية التي تتجمن من حصار مستقبل الدوبامين، منذ ذلك تم تداء اختبارات الدم الأسبوعية ضرورية، الدواء الموصوف من قبل طبيبها النفسي من المحتمل أن يكون
- Bupropion (A)
Clozapine (B)
Nefazodone (C)
Olanzapine (D)
Sertraline (E)
68. إن الـ Naloxone سوف لن يعاكس
- (A) التأثيرات المسكنة للمورفين عند مريض السرطان
(B) التأثيرات الهوائية الناجمة عن تفعيل المستقبلات الأفيونية μ
(C) فربط الجرعة المسكنة الأفيونية عند مريض موضوع على الـ methadone كمسكنة
(D) تنبؤ الحفلة عن الـ levorphanol
(E) تثبيط التنفس الناجم عن فربط جرعة nefazodone
69. أي من المييزات التالية حول الأدوية في داء باركنسون خاطئة؟
- (A) إضافة استئصال الـ tetracaine منى على قدرته على تثبيط كاتيكول، O، ميثيل ترانسميتراز (COMT)
(B) تناقص التأثيرات غير المرغوبة العصبية عند بشارك الـ carbidopa مع الـ levodopa
(C) الـ pramipexole هو مثقل غير أرغوت للدوبامين
(D) استجابة التنوع (ظاهرة الفتح والإغلاق on-off phenomena) شائعة عند المرض المعالجين بـ levodopa
(E) ميثقات عود النقاام السيروتونين الاصطناعية (SSRIs) يجب تقادير إذا كان المريض يتناول الـ selegiline
70. تم وضع برنامج لفحص مرضى لإجراء عمل جراحي صغير خلال النهار، كيف يستعمل الـ succinylcholine لإحداث الارتخاء العضلي، القيم المثيرة الدموية المتأثرة لكل مريض مبنية على الجدول أدناه.

| Diltiazem (تثبيدي) | تثريون التوتة الدسمية (BUN) | Aspartate amino transferase | |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | | القيم الطبيعية 20-38 | القيم الطبيعية 18-7 |
| رقم المريض | عده/لتر | عده/لتر | عده/لتر |
| 78 | 12 | 28 | 1 |
| 81 | 36 | e | 2 |
| 18 | 14 | 13 | 3 |
| 99 | 24 | 24 | 4 |
| 61 | 6 | 11 | 5 |

أي مريض أكثر احتمالاً أن يعاني في شال تنفسي مديد تالي لإعطاء جرعة من الكسوفيل كولين؟

- (A) المريض 1
(B) المريض 2
(C) المريض 3
(D) المريض 4
(E) المريض 5

العضلات 71-72، أتى رجل شاب إلى مجمع صحي مصاباً بآلتنز بولي تلمسني بناءً على ثلوث غرام ثرين أنه ناجم عن التسميات البنية. ثرين بالمسؤول أن المريض اكتسب الآلتنز خلال عطلة خارجية. الطبيب كان مهتماً حول المقاومة الدوائية للمكورات البنية، لاحظ ذلك بأن المريض يعاني من تفاعل ناهي تجاه التيسلن G أعطى له منذ 6 أشهر سابقة.

71. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن تكون فعالة في معالجة الميكلان البني عند هذا المريض وهي آمنة للاستعمال؟

| | |
|-----------------|-----------------------------|
| Ceftriaxone (B) | Amoxicillin-clavulanate (A) |
| Ofloxacin (D) | Clindamycin (C) |
| | Tetracycline (E) |

72. الطبيب مهتماً أيضاً حول إمكانية التهاب الأذن في الميكورات البنية عند هذا المريض. عادة ما تمتص مثل هذه الأخماج بإعطاء جرعة واحدة من

| | |
|------------------|------------------|
| Doxycycline (B) | Azithromycin (A) |
| Tetracycline (D) | Erythromycin (C) |
| | TMP-SMZ (E) |

73. أي من الميكرات التالية حول آليات تأثير المصادات خاطئة؟

- (A) ارتباط الأموغلوكونيدات مع ما تحت الريبوزومي يمكن أن يعبر تركيب الريبوتين الجرثومي البشري.
(B) تريثوب السيفالوسبورينات مع PBP's وتعمل الأنزيمات الحالة الذاتية فتساهم في تأثيرها المبيد الجرثومي.
(C) تثبيط الفلوروكينولونات التوبوايزوميراز II و IV الجرثومي.
(D) أدخلت Streptogramins حديثاً كمثبطات لتركيب الحمض النووي الجرثومي.
(E) يثبط الفانكوميسين تركيب ملاتع سلاسل الببتيدوغليكان الخلوية في جدار الخلية الجرثومي.
74. امرأة عمرها 26 عاماً مصابة بالتهاب قشبيات مزمن تعيش في منطقة من البلدة حيث يكون الشتاء فيها قاسياً. تمنح طبيبها باستعمال وقاتل للتتراسيكلين عن طريق الفم خلال فصل الشتاء. أي من الميكرات التالية حول الدواء خاطئة؟

- (A) قد ينقص الحليب من امتصاصه الهضمي.
(B) نقص تراكمه داخل الخلية هو إحدى آليات المقاومة الجرثومية.
(C) إخراجها الرئيس عن طريق الاطراح الصفراوي.
(D) يجب أن توقف المريضة العلاج بالتتراسيكلين إذا أصبحت حاملاً.
(E) قد يحدث داء المبيضات المهلي خلال المعالجة.

الميكرات 57-76. عامل في شركة تأمين عمره 52 عاماً، يتناول علاج كيميائي من أجل ابيضاض الدم أعطى له cefazolin حقناً عضلياً (500 ملغ) لمعالجة ذات الرئة بالمكورات الرئوية بعد بضعة دقائق أصبح لديه وزير وتطور النفاخ شروي وحدث ضغط الدم لديه بشكل ملحوظ. تعافى المريض بعد إعطاء dexamethasone-epinephrine والسوائل.

75. أي من الميكرات التالية حول هذه الحالة أكثر صحة؟

- (A) يجب عدم استعمال الجيل الأول من السيفالوسبورينات عند هذا المريض الذي من المحتمل أن يكون مثبط مناعياً.
(B) سوف يكون الجنتاميسين أكثر فعالية من المكورات الرئوية عند مريض مثبط مناعي.
(C) سوف يكون من المفضل استعمال Bactrim عن هذا المريض.
(D) البنسلين G هو الدواء الأكثر ملائمة من أجل ذات الرئة بالمكورات الرئوية.
(E) كان من الممكن تفادي هذا التفاعل بخفض جرعة الدواء.

76. فيما يتعلق بالتفاعل الدوائي في هذه الحالة، أي من الميكرات التالية خاطئة؟

- (A) كان من المحتمل أن يكون التفاعل أقل شدة إذا أعطيت جرعة اختبار (50 ملغ) من السيفازولين في البداية.
(B) إن التفاعلات من هذا النوع هي أكثر تواتراً بعد استعمال البنسلين من السيفالوسبورينات.
(C) إن الاختبار الجلدي يعمل ممدد من السيفازولين أو استعمال وراثي لكشف فرط الحساسية.
(D) التفاعل كان يتوسط IgE.
(E) كان ذلك من التفاعل التحسسي نمط 1.

77. أي من الميكرات التالية حول مجموعة الماكروبيد من المصادات الحيوية؟

- (A) يترافق التهاب الكبد الركودي مع استعمال erythromycin estolate.
(B) يمتلك clarithromycin فعالية ضد المتطفرات الطفيرية داخل الخلية.
(C) المستويات التيسيرية العالية، تمنع العمر الحيوي الطويل، التداخل الدوائي الضليل من الملامح المعيزة azithromycin.
(D) تشمل المتعضيات الحساسة على الماكروبيدات المكورات إيجابية الغرام، المقطورات والكلاميديا.
(E) تشبه فعالية الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن استقلاب الأدوية يحدث بشكل شائع أثناء المعالجة بـ erythromycin.

78. رجل عمره 30 عاماً إيجابي HIV ولديه تعداد CD4 40/ميكروليتر والتحميل الفيروسي لـ RNA 11,000/مل. يشمل نظامه العلاجي مؤلف من ثلاثة أدوية مضادة للفيروسات (HAART) مؤلفة من didanosine, zidovudine, و ritonavir. استعمل التستاتين في داء المبيضات الفموية، وفي الأسبوع الأخير بدء مريض الكيتوكازول باستعمال dronabinol بسبب نقص وزنه. أي من العبارات التالية حول هذه الحالة ليست صحيحة؟

- (A) طعم مر واضطراب هضمي باستعمال ritonavir يعيق مطاوعة المريض
- (B) قد يزيد الكيتوكازول من المستويات الدمية لـ ritonavir
- (C) ينقص الـ ritonavir المستويات الدمية لـ (dronabinol)
- (D) يجب مراقبة فعالية الأملاز المصلبة
- (E) إن كوكثيل الأدوية المتعددة المضادة لـ HIV يجب أن تبعد تطور المرض

العبارة 79-80: مريضة عمرها 73 عاماً لديها سوء وظيفة رئوية مزمنة تتطلب زيارة يومية لشخص الأمراض التنفسية. تم قبولها بالمشفى بذات الرئة، وليس واضحاً فيما إذا الخمع مكتسب بالتجمعات أو بالمشفى.

79. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالتجمعات، التغطية يجب أن تشمل المكورات الرئوية والعوامل المعرضة غير النموذجية، في هذه الحالة، الدواء الأكثر ملائمة لمعالجة هذه المريضة هو

- (A) Ampicillin + tobramycin
- (B) Ceftriaxone + erythromycin
- (C) Penicillin G + norfloxacin
- (D) Ticarcillin-clavulanic acid
- (E) Trimethoprim-sulfamethoxazole

80. إذا كان لديها ذات رئة مكتسبة بالمشفى، التغطية يجب أن تشمل شبه العنصية الكولونية، للمكورات الرئوية، ولللاهوائيات، في هذه الحالة الملائمة التجريبية من المحتمل أن تشمل الإعطاء حقناً لـ

- (A) Amoxicillin-clavulanic acid
- (B) Cefazolin + metronidazole
- (C) Imipenem-cilastatin
- (D) Quinupristin-dalfopristin
- (E) Vancomycin + piperacillin

أي من العبارات التالية حول آليات المقاومة الدوائية المضادة للفيروسات خاطئة؟

- (A) مقاومة الـ CMV لـ Ganciclovir يمكن أن تشمل طفرات في موزة القوسفوراسيفورال الفيروسي.
- (B) الـ Fanciclovir فعال ضد سلالات HSV ذات TK
- (C) إن الطفرات المحدودة في أنزيم التماسخ المعكوس تؤدي إلى المقاومة تجاه الـ zidovudine
- (D) تنجم المقاومة تجاه العidofovir عن تبدلات في DNA بوليميراز الفيروسي
- (E) يوجد هناك مقاومة متسالية غير تامة بين الـ squinavir ومثبطات البروتياز الأخرى

82. مريض ذكر مصاب بالإيدز وتعداد CD4 لديه 50/ميكروليتر، وضع على معالجة بأدوية متعددة مؤلفة من zidovudine, TMP-SMZ, ritonavir, lamivudine, fluconazole, drenchinol, clarithromycin, acyclovir.

- (A) acyclovir
- (B) Clarithromycin
- (C) Fluconazole
- (D) Ritonavir
- (E) TMP-SMZ

العبارة 83-84: مريض مصاب بلمفوما لاهودجكن منتشرة يعالج بنظام مشاركة علاجية (BACOP) الذي يشمل prednisone, doxorubicin, vincristine, cycophosphamide, bleomycin.

83. فيما يتعلق بالآثار الجانبية لهذه الأدوية، أي من التالي أقل احتمالاً أن يحدث؟

- (A) سمية قلبية
- (B) التهاب مثانة نزلي
- (C) نقص سكر الدم
- (D) اعتلال أعصاب محيطي
- (E) تشنجات رئوية

84. يعتقد أن الـ Dexazoxane يحمي من سمية هذا الدواء المستعمل في نظام (BACOP).

- Bleomycin (A)
Cyclophosphamide (B)
Doxorubicin (C)
Prednisone (D)

85. بعد ولادة طفلها السليم، بدأت الأمراة تتزرف بشدة بسبب فشل الرحم على التقلص. أي من الأدوية التالية

- يجب أن تعطى لهذه الأمراة؟
Desmopressin (A)
Oxytocin (B)
Oxytocin (C)
Pitocin (D)
Trimethoprim (E)

86. أي من العبارات التالية حول مضادات الأندروجين خاطئة؟

- (A) تستطع الأستروجينات أن تقلص من المستويات البورانية للأندروجينات الحرة
(B) تعرض الأمراة الحامل لـ Finasteride قد يسبب تأثت الأعضاء التناسلية الظاهرية عند الجنين الأنثى
(C) الـ Flutamide هو معاكس لمستقبل الأندروجيني
(D) الـ Leuprolide يثبث بشكل غير مباشر تركيب الأندروجين داخلي المنشأ
(E) يهضم الـ Oxandrolone استقلابياً مستقبيلات الأندروجين في النسيج العظمي

87. بناءً على المعطيات في الجدول أدناه، فبما يتطابق بالحساسية الجرثومية للأدوية المضادة للهرثيم، أي من الأدوية المدونة يبدو أنه الأفضل اختياراً في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد؟

- Amoxicillin (A)
Ceftriaxone (B)
Ciprofloxacin (C)
Erythromycin (D)
TMP-SMZ (E)

حساسية المستعمرات البورانية لمضادة الهرثيم من مضاد غير بورانية

| حساسية المستعمرات | | | | | المنفعة |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|---------------------|
| TMP-SMZ | Erythromycin | Ciprofloxacin | Ceftriaxone | Amoxicillin | |
| 70 | 20 | 98 | 99 | 50 | التهديدات البورانية |
| 87 | 23 | 97 | 95 | 5 | التهديدات البورانية |
| 90 | 98 | 98 | 98 | 90 | التهديدات البورانية |
| 96 | 91 | 76 | 86 | 20 | التهديدات البورانية |
| 88 | 100 | 44 | 20 | 8 | التهديدات البورانية |
| 39 | 50 | 85 | 97 | 33 | التهديدات البورانية |
| 50 | 50 | 65 | 87 | 84 | التهديدات البورانية |

88. بشكل مشابه لـ fexofenadine، فإن الـ diphenhydramine أكثر احتمالاً أن

- (A) يستعمل في معالجة الربو القصبي
(B) يستعمل في معالجة مرض القلب القدي المدي
(C) يسبب اضطراب نظم قلبي بفرط الجرعة
(D) يمتلك فعالية في الوقاية من دوار الحركة
(E) يزيد التركيز المصفي لـ Warfarin

89. أي من الأدوية التالية يمكن أن تطلق مسافة PR وتزيد من تقلص القلب؟

- Digoxin (A)
Lidocaine (B)
Pronazepam (C)
Quinidine (D)
Verapamil (E)

90. أي من الأدوية التالية تثبث تركيب الهرمون الدرقي بمنع ارتباط جزيئات الـ fludonumec

- Dexamethasone (A)
Iopodate (B)
Iodine (C)
Methimazole (D)

- Propranolol (E)
91. مريض يعاني من ألم ناجم عن ... كان يعرضه الأخيرة يحتاج لإعطاء مسكن قوي، إذا استعمل Meperidine، فمن غير المحتمل أن يسبب
- (A) إمساك
(B) اعتماد
(C) تقيض حدة
(D) تثبيط تنفسي
(E) تطور التشنج
92. ما هو الدواء المفضل من الآتي في تدبير النظم القلبي الذي يحدث في سياق المعالجة بالديجيتال؟
- (A) Amodarone
(B) Lidocaine
(C) Propranolol
(D) Sotalol
(E) Verapamil
93. أي من العبارات التالية حول الأدوية المستعملة في اضطرابات التشنج خاطئة؟
- (A) يعتمد على زمن PTT لقياس التأثير المضاد للتشنج للهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW)
(B) يزيد السيبتدين من الفعالية المضادة للتشنج للـ warfarin
(C) تتنص مضادات التشنج الكومارينية من فعاليتها عوam التشنج IX, VII, II وX
(D) الهيبارينات آمنة عند المريضة الحامل
(E) تنص المعالجة بالكولسترامين من التأثير المضاد للتشنج للـ Warfarin
94. يتنص هذا المركب من الحاجة لنقل الصفائح الدموية عند المرضي الحاشدين. المعالجة الكيميائية للسرطان.
- (A) Cyanocobalamin
(B) Erythropoietin
(C) Interleukin
(D) Iron dextran
(E) Tranexamic acid
95. امرأة عمرها 54 عاماً مصابة بفرط كوليسترول الدم الشعري سوف تسبح بمشاركة ذواتية مع الـ atorvastatin niacin. بهذه المشاركة من الأهمية إجراء مراقبة شديدة للعلاوة التالية:
- (A) نقص المحييات
(B) حصيات المرارة
(C) الحماض اللبني
(D) الاعتلال العضلي
(E) الانسداد الشرياني
96. دواء يعطى عن طريق الوريد (IV) لشخص مفرط ضغط الدم، ثم تسجلت المستويات كما يظهر الشكل أدناه. الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي استجابة للنزول X. حدد الدواء الذي تم استخدامه.



- Angiotensin (A)
Epinephrine (B)
Isoproterenol (C)
Norepinephrine (D)
Phenylephrine (E)
Terbutaline (F)
Tyramine (G)

97. أي من العبارات التالية تحدى أنظمة المعالجة المضيفة بالهرمون (HRT) من أجل الدورة الشهرية هي صحيحة؟

- (A) تشمل عموماً نقي الـ Progestin لإلتباس خطورة سرطان باطن الرحم
(B) لقد تبين في استجاب السريرية إلتباسها لهجمات الشقيقة
(C) تشمل الإسترويدات التي تحت الميكروكروم P450
(D) يجب تقاؤها عند النساء اللواتي لديهن قصة داء سكري

(E) تستعمل بنفس الحركات المؤثرة من الإسترويدات كما هي في مواقع الحمل الفعوية المشتركة

98. إن غرض تعطر الدم والتعطر الوعائي الجلدي الناجم عن عوز البروتين C معروف كتأثير ميكر قعر مرغوب

- المعالجة بالـ
(A) Aspirin
(B) Clopidogrel
(C) Heparin
(D) Streptokinase
(E) Warfarin

99. أي من الأدوية التالية أكثر امعطائية في الوقاية من تكرار الترحلات الهضمية عند المرضى المستعملين لـ NSAIDS من أجل التهاب المفاصل الروماتوي؟

- (A) AL(OH)₃
(B) Mesocricamide
(C) Misoprostol
(D) Omeprazole
(E) Ranitidine

100. رجل عمره 24 عاماً لديه قصة مزخ جزئي معالج بعددادات الأستلاج لعدة سنوات، يتناول حالياً valproic acid، وهو غير فعال تماماً وطبية المصبي وصف له دواء جديد كعلاج إضافي للصرع الجزئي، اسمه

الحدت فعول لدى المرضى شحلال البثرة التخري المسمي، الدواء الجديد الموصوف كان:

- (A) Felbamate
(B) Gabapentin
(C) iamosipine
(D) Tiagabin
(E) vigabatrin

101. إضطراب هذا الدواء قد يمش مقاربة جديفة في معالجة الإضطرابات الاكتئابية الرئيسة حيث يظهر أنه يؤثر

- كمعكسر، مستثناة من الأدوية في الحزمة المعصية،
(A) Amitriptyline
(B) Bupropion
(C) Citalopram
(D) Mirazapin
(E) Paroxetine

102. أي من العبارات التالية حول الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب خاطئة؟

(A) Adenosine 12 هو الدواء المفضل في مرضى الـ cardioversion المصابين باضطراب نظم عضدي

نوبس بطش

- (B) تردد تصفية الـ oxigoxin بـ quinidine
(C) بسبب الـ Procainamide متلازمة ستيفن شيمية بالشدة الجماعية
(D) الشيف الرئوي ومود وشفية المرق تعرف كتأثيرات غير مرغوبة لـ Amiodarene
(E) اضطراب النظم Torsade de pointes غالباً ما يترافق بالأدوية التي تقلل مدة كعول العمل

103. أي من التأثيرات التالية أدوية، استلجاب صحيحة؟

- (A) Amphetamine: داء الزهايمر
(B) Bupropion: التلق الحاد
(C) Fluoxetine: الأرق
(D) Risperidone: داء باركنسون
(E) Trazodone: اضطراب نقص الانتباه

104. أي من الشائيات المراتب المسمي: الترفاق غير صحيحة؟

- (A) Glucagon: Beta blocker
(B) N-acetylcysteine: Acetaminophen
(C) Ethanol: Methanol
(D) Na aunte: Cyanide
(E) Physostigmine: (TCAs) الحزمة

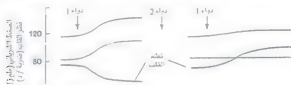
105. هذا التعادل عبر التحص بخصية الغلوية يستعمل بشكل شائع كمركب في أنظمة المعالجة الكيميائية

للمسرطاني التي تشمل شويوسا لإفونكس (NH₂) وبسرماتانات الشدي، إعطاء الـ (mesna)

mercaptopyruvate: يتسبب من خطورة البيئة الفعوية

- Cyclophosphamide (A)
Cytarabine (B)
Fluorouracil (C)
Methotrexate (D)
Vinblastine (E)
106. فيما يتعلق بالـ Ritonavir، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) يعصر الانشطار الأنزيمي للطلائع البروتينية المطلوبة لشكل الجسممة الحمية لـ HIV
(B) بدانة مركزية ومقاومة على الأنسولين من التأثيرات غير المرغوبة الكامنة
(C) تثبيط نقي العظام مرتبط بالجرعة
(D) مثبط فعال لـ CYP3A من السيتروكروم P450 الكبدى
(E) يستعمل مع مثبطات أنزيم التناسخ المعكوس في معالجة AIDS
107. فيما يتعلق بالأدوية المستعملة في معالجة الملاريا، أي من العبارات التالية خاطئة؟
(A) chloroquine هو الدواء المفضل في الهجمات الحادة من الملاريا غير الشجيلة
(B) يحدث الاستسم بالستكونا باستعمال الكينين
(C) يحدث انحلال الدم بالبريماكين لدى المرضى المصابين بعوز G6PD
(D) Mefloquine يستعمل في الوقاية في المناطق التي تحدث في مقاومة على الكوروكين
(E) Quinine آمن الاستعمال خلال الحمل.
108. أي من الأدوية التالية المضادة للسرطان تؤثر على الطور M من الحلقة الخلوية فتشع من تفكك الخزل الانتقاسي؟
Dactinomycin (A)
Etoposide (B)
Paclitaxel (C)
Procarbazine (D)
Vinblastine (E)
109. إن جرعة ملطمة الدواء المثبط للمناعة يجب أن تنقص بشكل هام إحد المرضى الذي يتناولون أيضاً الـ allopurinol المثبط للكراتينين كسباز
Cytoposin (B) Azathioprine (A)
Methotrexate (D) Hydroxychloroquine (C)
Tacrolimus (E)
110. لأن الـ Colchicine يستعمل في التقرس الحاد ويسبب غالباً اضطرابات هضمية شديدة، مما أدى بالعديد من المؤلفين لاعتبار الدواء التالي هو المفضل في التقرس الحاد
Acetaminophen (A)
Aspirin (B)
Indomethacin (C)
Methotrexate (D) Sulfapyrazone (E)
111. إن الهدف الرئيسي من تصنيع أدوية ذات اصطفائية لـ COX-2 هو
(A) لإنقاص خطورة السمية الكبدية
(B) لتحسين الفعالية المضادة للالتهاب
(C) لإنقاص خطورة السمية الهضمية
(D) لإنقاص كلفة المعالجة في التهاب المفاصل الروماتويدي
(E) ينقص اصطفائياً الـ TXA₂ (ثرومبوكان A) بدون تأثير على عناصر الاكتشاء الثاني الأخرى
112. شخص لوليد جديد إصابته بشذوذ خلقي أدى إلى ثبات المواقع الشريانية الكبيرة، خلال تحضير الرضيع للجراحة، احتاج للفريق الجراحي أن يبيض القناة الشريانية مفتوحة، فعلموا ذلك باستعمال
Cortisol (A)
Ketorolac (C)
Indomethacin (B)
Misoprostol (D) Tacrolimus (E)
113. تحتاج امرأة عمرها 42 عاماً لمعالجة البيلة السكرية بعد الاستئصال الجراحي لحزب من الغدة النخامية، إن ميزة معالجة هذه المرضة بالـ desmopressin عوضاً عن الـ vasopressin هو أن الـ desmopressin
(A) يسبب تشكل أقل للعامل الثامن (VII)
(B) أقل إحداثاً لفريط صوديوم الدم
(C) أقل إحداثاً لفريط بروتاكتين الدم

- (D) أكثر استعجاباً للمستقبل V_2
 (E) يريح بشكل أكبر من العضش الشديد الذي يعاني منه المريض
114. نسبة إلى معلول لوفول فإن الـ Propylthiouracil يمتلك
 (A) بدء تأثير أسرع كمضاد الدرق
 (B) تأثير مثبط أكبر لتحرور الهرمونات الحالة للبروتين في الغدة الدرقية
 (C) يزيد من احتمال حدوث الجوعف خلال الأسبوع الأول من العلاج
 (D) يزيد من خطورة الانسمام الجنيني
 (E) فعالية مضادة للدرق مديدة أكبر عندما يستعمل بشكل متواصل لمدة أشهر
115. فيما يتعلق بالـ Verapamil أي من العبارات التالية خاطئة؟
 (A) خناق الصدر هو استعجاب هام لاستعمال الفيراپاميل
 (B) مضاد استعجاب عند مريض الربو القصبي
 (C) يرخي العضلات اللساء الوعائية
 (D) يبطئ طور نزغ الاستعجاب لكونه العمل في الخلايا المقوية الأتينية البطينية
 (E) يستعمل في تدبير تسرع القلب فوق البطيني
116. الـ Raloxifene معدل استعجاباني لمستقبل الاستروجين (SERM). جملة خصائصه المبرزة الدواء الأكثر ملائمة لعلاج المرضة الأنثى التي
 (A) تقرر البدء في استعمال موانع الحمل النعوية
 (B) لديها تخلل عظام بعد سن اليأس وخطورة الإصابة بسرطان الثدي
 (C) تحتاج لمنع الحمل ما بعد الجماع
 (D) تعاني من الشرانبة
 (E) تروى إجهاضاً علاجياً
117. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يسبب هبوط سكر الدم عندما يستعمل كملاص مفرد في تدبير النمط الثاني من الداء السكري؟
 (A) Acarbose
 (B) Glipizide
 (C) Metformin
 (D) Miglitol
 (E) Rosiglitazone
118. يحتاج لمضاد التشنج مباشرة عند مريض مصاب بصمة ركوية، وبما أنه هناك بعض الاهتمام حول إمكانية نقص الصفيفحات المحدثه دوائياً، فالدواء الأكثر ملائمة ليعطى حقناً خلاطياً عند هذا المريض هو
 (A) Clopidogrel
 (B) Enoxaparin
 (C) Heparin
 (D) Ticlopidine
 (E) Warfarin
- العبارة 119-120: دواء (دواء 1) أعطي عن طريق الوريد حقناً لشخص بينما تم تسجيل الضغط الشرياني ونظم القلب كما هو مبين على الجانب الأيسر للشكل أدناه. بعد الشفاء من تأثير الدواء الأول، أعطيت جوعة مميعة من الدواء 2 بعد إعادة تشغيل البومل، أعيد تطبيق الدواء الأول فأعطى النتائج المشاهدة على الجانب الأيمن من الشكل.



119. حدد الدواء الأول من الجدول التالي:
- | | |
|-------------------|--------------------|
| Endothelin (B) | Angiotensin (A) |
| Guanythidine (D) | Epinephrine (C) |
| Isoproterenol (F) | Hexamethonium (E) |
| Phenylephrine (H) | Norphenephrine (G) |
| Propranolol (J) | Prazosin (I) |

120. حدد الدواء الثاني من القائمة التالية:

| | |
|-------------------|--------------------|
| Enthotholm (B) | Angiotensin (A) |
| Gusumethidane (D) | Epinophrine (C) |
| Isopoteranol (F) | Hexamethonium (E) |
| Phenylephrine (H) | Norepinephrine (G) |
| Propranolol (J) | Prazocin (I) |

مفتاح الإجابة للاستحان 2

| | | |
|-----------------|-------------------|----------------|
| (49) B . 81 | (54-53) D . 41 | (7) E . 1 |
| (48) C . 82 | (53) D . 42 | (19) B . 2 |
| (55) C . 83 | (62) E . 43 | (1) E . 3 |
| (55) C . 84 | (56) C . 44 | (2) C . 4 |
| (37) C . 85 | (57) C . 45 | (3) B . 5 |
| (40) E . 86 | (61-47) E . 46 | (5) E . 6 |
| (51,43) B . 87 | (58) B . 67 | (6,8,9) A . 7 |
| (16) D . 88 | (59,57) E . 48 | (6) B . 8 |
| (14,B) A . 98 | (46) D . 49 | (10) C . 9 |
| (38) D . 90 | (21) C . 50 | (9) C . 10 |
| (31) C . 91 | (28,21) D . 51 | (9) C . 11 |
| (14) B . 92 | (24,21) B . 52 | (11) A . 12 |
| (34) A . 93 | (22) A . 53 | (12) C . 13 |
| (33) C . 94 | (22) D . 54 | (12) A . 14 |
| (35) D . 95 | (23) E . 55 | (7) B . 15 |
| (10,9) B . 96 | (24) B . 56 | (60) B . 16 |
| (40) A . 97 | (24) B . 57 | (10) B . 17 |
| (34) E . 98 | (26) D . 58 | (13) E . 18 |
| (36,18) C . 99 | (32) E . 59 | (13) A . 19 |
| (24) C . 100 | (27) D . 60 | (11) B . 20 |
| (30) D . 101 | (25) C . 61 | (11) D . 21 |
| (14) B . 102 | (31) E . 62 | (60,36) B . 22 |
| (28) D . 103 | (23) C . 63 | (15) D . 23 |
| (59) E . 104 | (61,30) D . 64 | (14,13) E . 24 |
| (55) A . 105 | (27) B . 65 | (11) B . 25 |
| (29) C . 106 | (27,8,7) B . 66 | (14) C . 26 |
| (53) E . 107 | (29) D . 67 | (11,15) C . 27 |
| (55) C . 108 | (31,30) E . 68 | (15) B . 28 |
| (56,55) A . 109 | (28) B . 69 | (15) B . 29 |
| (36) C . 110 | (27) C . 70 | (17) C . 30 |
| (36) C . 111 | (46,45) E . 71 | (18) C . 31 |
| (18) D . 112 | (44) E . 72 | (20) D . 32 |
| (37) D . 113 | (46,43) E . 73 | (20) C . 33 |
| (38) E . 114 | (44) E . 74 | (26) D . 34 |
| (14,12) B . 115 | (43) E . 75 | (27,25) C . 35 |
| (40) B . 116 | (56,43) E . 76 | (43) C . 36 |
| (41) B . 117 | (44) E . 77 | (33) D . 37 |
| (34) B . 118 | (49) C . 78 | (46) E . 38 |
| (10,9) G . 119 | (46,44,43) D . 79 | (48) D . 39 |
| (10) I . 120 | (46,44,43) C . 80 | (53) C . 40 |

الملحق IV

الطرق الاستراتيجية لتحسين الأداء الامتحاني

يوجد العديد من الطرق الاستراتيجية لدراسة وإجراء الامتحان، والقرار حول استخدام أي من هذه الطرق يعتمد بشكل جزئي على عادة الشخص الخاضع للامتحان وما هو نوع الامتحان الذي يتقبله. ولكن ربما تطبق القوانين الأساسية لإجراء أي امتحان بالاعتماد على نوع الامتحان. لهؤلاء المهتمين بطرق كتابة الاختبار (test-writing strategies) فإنه يوصى بالرجوع إلى Swanson and the case (انظر المراجع).

القوانين الدراسية الخمسة الرئيسية

1. لا تقرأ أبداً أكثر من بضع صفحات من مادة مكثفة من الكتاب بدون توقف لكتابة الفكرة الرئيسية من ذاكرتك. القانون العام لدراسة المفردة الفعالة تعود للمادة التي قرأت للتو، بعد نهاية الفصل، ارسم جدواك الخاصة بالألوية الرئيسية، أنواع المستقبلات، الآليات... إلخ. وأمسك الفراغات التي تستطيع. عد للجدول والأشكال الموجودة في الكتاب عندما تحتاج لتقوية ملاحظتك الخاصة. أنشأ ودون طريقتك في فن الاستدكار (تقوية الذاكرة)، وأضبط طرق الاستدكار الأخرى إذا كنت لا تستطيع أن تذكر بوحدة لنفسك، هذا تعلم فاعل، فقد القراءة منفصلة وأقل فعالية ما لم تمتلك ذاكرة تمثيلية. الملاحظات يجب أن تكون واضحة مقروءة ومحفوفة بشكل جاهز للوصول إليها عند المراجعة قبل الامتحان.
2. جرب طرق دراسة إضافية حتى تكتشف أي منها يناسبك، قد يشمل ذلك دراساتك الفردية أو ضمن مجموعة، بطاقات العرض، أو قراءة النص، سوف لن تعلم تأثير هذه التقنيات حتى تحاول تطبيقها.
3. لا تحسب حشو المعلومات، ولا تعتمد عليها أيضاً. إن الدراسة المستمرة، يوماً بيوم وبعض استرجاع المفاهيم الحالية مطلوب عادة لتتادي عدم الاستيعاب في اللحظة الأخيرة. بشكل مشابه لا تستبدل قوائم الاستدكار (الحفظ عن ظهر قلب) مثلاً (قائمة مفتاح الكلمات، الملحق 1) من أجل الفهم بشكل أكبر.
4. إذا كنت تعد لإجراء دورة تدريبية امتحانية، أبتل كل جهودك بحضور جميع المحاضرات، إن وجهته لتلخص المحاضر حول ما هو عام قد يكون مختلف جداً عن مؤلف الكتاب، والفرص تكون جيدة حيث أن أسئلة الامتحان سوف تكون مبنية على تعليمات وملاحظات المحاضر.
5. إذا كانت الأسئلة التطبيقية موجودة بالامتحان (كما هي مهينة من أجل USMLE والعديدات في شالية الكليات الطبية تأكد من استعمال دليل للدراسة، بالتعرف في مؤشر قوي حول جوهر المعلومات المأخوذة بأعشار الأشخاص يصفون الامتحان في الماضي القريب.

الطرق الاستراتيجية القابلة للتطبيق في جميع الامتحانات

ثلاثة قوانين مهمة لتحسين جميع الامتحانات

1. عند بدء الامتحان، أنشئ نشرة سريعة على كامل مجموع المسائل (مسح scan) قبل إجابتك، إذا كان الامتحان مؤلف من عدة أجزاء، وزع الوقت لكل جزء بحيث يتناسب مع طول هذه الأجزاء. اكتب كل جزء. ابدأ على الأسئلة السهلة أولاً، صنع علاقة على عناصر الأسئلة التي سوف تعود إليها، تمرن على توفير الوقت الكافي للأسئلة الصعبة بإعطاء دقيقة واحدة أو أقل لكل سؤال وتضمن على الامتحانات كما

- ورود في الملحق 1A و1B. في هذا الكتاب، (الزمن المتوفر لامتحان USALE هو تقريباً 55 - 60 دقيقة لكل سؤال).
2. عندما تجيب على أسئلة ذات خيارات متعدد مثل تلك التي في الـ USMLE، لا تغير تخمينك الأول ما لم تجد شيئاً معقولاً لعمل ذلك.
3. فهم طريقة تصحيح الإجابات الخاطئة. الـ USMLE لا يعاقب على الإجابات الخاطئة، تحسب علاماتك فقط اعتماداً على العدد الكلي للإجابات الصحيحة. لذلك حتى لو أنك ليس لديك فكرة حول الجواب الصحيح، فم بالتخمين. إذا لم يكن هناك عقوبة على الجواب الخاطئ، بكلمات أخرى، لا تترك أي فروقات على ورقة إجابة الـ USMLE أو شاشة الكمبيوتر. لاحظ ذلك بأن هذا ليس صحيحاً لبعض الامتحانات المحلية، حيث أن بعض أنظمة تصحيح العلامات تعاقب على الإجابات غير الصحيحة. تأكد من فهم القوائم لتلك الامتحانات المحلية.

الطرق الاستراتيجية للأسئلة ذات الأشكال النوعية

مجموعة معينة من الطلاب، يمتلكون مهارة جيدة في الامتحان. ربما لا يعرفون كل التفاصيل حول المادة التي المراد اختبارها ولكن يبدو أنهم ينجزونها بشكل جيد جداً في غالبية الأوقات. الطرق المستخدمة من قبل هؤلاء الناس ليس سرّاً، على الرغم أن بعض المعلمين يبدو أنهم يدركون كم من السهولة اقتحام أسئلتهم من قبل الأفراد البسيطين، تتوفر قائمة هذه الطرق بشكل واسع مثل تلك هي المواد الموزعة الموصوفة من قبل المجلس الوطني للأطباء التاخذين ومرشحيهم. الخلاصة المراد صياغتها حول هذه الأوراق مقدمة أدناه.

8. نوع السؤال يعتمد على طرق اختيار الجواب الأفضل (من الاحتمالات الخمسة).
1. العديد من الأسئلة الجديدة ذات الارتباط السريري يفحص البورد تمتلك مقدمة طويلة جداً حيث تفاصيل كثيرة حول البيانات السريرية. كثيراً من البيانات قد تكون ليست ذات علاقة. يبدأ التمييز عندما يكشف/أحد منهم ما الذي سؤال. إحدى الطرق السريعة لتضييق البحث هي بإلقاء نظرة سريعة (مسح scan) على قائمة الجواب أولاً عندما تتعارض فعلاً مع المقدمة الطويلة. سوف تغطي طبيعة الأسئلة فكرة عن أقسام المقدمة التي تلازم وتلك التي لا تلازم.
2. إذا كان هناك خيارين متنافستين (مضاداً فقط واحد سوف يكون صحيحاً)، فالفرص تكون جيدة حيث أن واحد من الاثنين سوف يكون صحيحاً، فمثلاً الاختيارات الثلاثة الأخرى قد تكون للحيرة. مثال، اعتبر التالي: الطريقة الاستراتيجية الأفضل لمعالجة جرعة منقرضة من الـ quimidine سوف تكون
- (A) طويلة البول
(B) تخفيض البول
(C) إعطاء البروكاتين أميد
(D) إعطاء كلوي الموناسيوم
(E) وصف خاليات الكالسيوم مثل EDTA
- الجواب الصحيح هو (B) تخفيض البول. أظهر المدرب (المعلم) ما هو المراد اختياره في الزوج الأول من الخيارات واستعمل الثلاثة الأخيرة كتضليل.
- لذلك، إذا كنت لا تعلم الجواب، فمن الأفضل لك أن تحذر (تخمين) (A) أو (B) (احتمال النجاح 75%) أكثر من (A) أو (B) أو (C) أو (D) أو (E) (احتمال النجاح 20%). لاحظ ذلك بأن هذه الطريقة فقط صالحة إذا كان يتوجب عليك التخمين، لأن العديد من المدرسين الآن يدخلون الأزواج المتنافسة من أجل الجيرة. قانون آخر، يجب أن يستخدم فقط إذا كان يتوجب عليك التخمين هو قانون الاختيار الأسهل. فمضماً تكون جميع الإجابات في سؤال متعدد الاختيارات طويلة نسبياً، فالجواب الصحيح غالباً هو الأطول منها. لاحظ ثانية ذلك بأن كتاب الأسئلة المحترفين قد يدخلون بقصد خباياط طويلة غير صحيحة incorrect لأحياء هذه الطريقة.
3. العبارات التي تحتوي على كلمات دائماً، مطلقاً، يجب، إلخ عادة تكون خاطئة. مثال،

يزيد الـ acetylcholine دائماً من نظم القلب عند يعطى وريدياً لأنه يعفّض الضغط الشرياني ويمعز
تسرّع القلب الأباتكسي الموي بتوسط المستقبلات السيائية.

العبرة خاطئة لأنه على الرغم من أن الاستيل كولين غالباً يزيد من نظم القلب، يستطيع أيضاً إحداث بطء قلبي، (عندما يعطى جرعة وريدية). قد يصل العقدة الجيبية بتركيز عالية فيسبب بطء قلبي أولي). استعمال الكلمات المنبهة (الزيادة) مثل دائماً ويجب يقترح بأن المدرب لديه بعض الاستثناء في عقله. ولكن كن حذراً من ذلك بأن هناك بعض الحالات التي تكون فيها العبارة ذات الكلمة المنبهة صحيحة.

4. الاختبارات التي لا تتلام مع المقعدة قواعدياً عادة هي خاطئة، مثل:

إن الدواء (drug) الذي يؤثر على مستقبل بيتا ويسبب تأثير انطعبي يعادل نصف تأثير جرعة كبيرة من Isoproterenol فإنه يبدى (هـ للغير):

- (A) مثقل Agonist
(B) مثقل جزئي Partial agonist
(C) مثقل Antagonist
(D) مشابه Analog Isoproterenol

استعمال أداة التفكير (a) في نهاية المقعدة بدلاً من (an) يشير إلى أن الجواب يجب أن يكون متشككاً بدرجة ثابتة مثل اختيار (B)، الاستعمال المشابه قد لا يتوافق مع ذلك في حالة العدد. لاحظ ذلك بأن كتاب الأسئلة المهيمن سوف يتفادون هذه المشكلة بوضع أداة التفكير في قائمة الاختيار وليس في المقعدة. 5. العبارة ليست خاطئة فقط لأنه تم تعديل بعض كلمات الذي سوف يجعلها صحيحة نوع ما أكثر مما نتفقد. اختيار الجواب الأفضل لا يعني اختيار العبارة الصحيحة.

B. نوع السؤال يعتمد على طريقة الاستنباط (الملاحظة). تخبر الأسئلة المتلازمة (النسجعة) عادة تمييز الاسم، والمقارنة الأكثر فعالية تتألف من قراءة كل مادة في المقعدة ومن ثم قراءة سريعة (مسح scan) للقائمة العبارات من البداية والتقاط أولها وضوحاً ومصادفة. هذا يشير ذو أهمية خاصة في الأسئلة الطويلة حيث أن قراءة القائمة يمكن أن تستغنى الوقت (يجب ملاحظة ذلك بأن الطرق الاستراتيجية مقترحة من قبل المجلس الوطني للأطباء المأخضين من أجل USMLE يختص مما هو أعلاه، انظر أيضاً نشرة التعليمات العامة (general instructions publication) من حين إلى آخر، فإن الطرق الاستراتيجية الموصوفة أعلاه لنوع السؤال المتعدد على الجواب الأفضل الوحيد يمكن تطبيقها في الأسئلة المتلازمة والمتلازمة الطويلة.

C. نوع السؤال يعتمد على طريقة الجواب A، B، C، D، E، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، 26، 27، 28، 29، 30، 31، 32، 33، 34، 35، 36، 37، 38، 39، 40، 41، 42، 43، 44، 45، 46، 47، 48، 49، 50، 51، 52، 53، 54، 55، 56، 57، 58، 59، 60، 61، 62، 63، 64، 65، 66، 67، 68، 69، 70، 71، 72، 73، 74، 75، 76، 77، 78، 79، 80، 81، 82، 83، 84، 85، 86، 87، 88، 89، 90، 91، 92، 93، 94، 95، 96، 97، 98، 99، 100، 101، 102، 103، 104، 105، 106، 107، 108، 109، 110، 111، 112، 113، 114، 115، 116، 117، 118، 119، 120، 121، 122، 123، 124، 125، 126، 127، 128، 129، 130، 131، 132، 133، 134، 135، 136، 137، 138، 139، 140، 141، 142، 143، 144، 145، 146، 147، 148، 149، 150، 151، 152، 153، 154، 155، 156، 157، 158، 159، 160، 161، 162، 163، 164، 165، 166، 167، 168، 169، 170، 171، 172، 173، 174، 175، 176، 177، 178، 179، 180، 181، 182، 183، 184، 185، 186، 187، 188، 189، 190، 191، 192، 193، 194، 195، 196، 197، 198، 199، 200، 201، 202، 203، 204، 205، 206، 207، 208، 209، 210، 211، 212، 213، 214، 215، 216، 217، 218، 219، 220، 221، 222، 223، 224، 225، 226، 227، 228، 229، 230، 231، 232، 233، 234، 235، 236، 237، 238، 239، 240، 241، 242، 243، 244، 245، 246، 247، 248، 249، 250، 251، 252، 253، 254، 255، 256، 257، 258، 259، 260، 261، 262، 263، 264، 265، 266، 267، 268، 269، 270، 271، 272، 273، 274، 275، 276، 277، 278، 279، 280، 281، 282، 283، 284، 285، 286، 287، 288، 289، 290، 291، 292، 293، 294، 295، 296، 297، 298، 299، 300، 301، 302، 303، 304، 305، 306، 307، 308، 309، 310، 311، 312، 313، 314، 315، 316، 317، 318، 319، 320، 321، 322، 323، 324، 325، 326، 327، 328، 329، 330، 331، 332، 333، 334، 335، 336، 337، 338، 339، 340، 341، 342، 343، 344، 345، 346، 347، 348، 349، 350، 351، 352، 353، 354، 355، 356، 357، 358، 359، 360، 361، 362، 363، 364، 365، 366، 367، 368، 369، 370، 371، 372، 373، 374، 375، 376، 377، 378، 379، 380، 381، 382، 383، 384، 385، 386، 387، 388، 389، 390، 391، 392، 393، 394، 395، 396، 397، 398، 399، 400، 401، 402، 403، 404، 405، 406، 407، 408، 409، 410، 411، 412، 413، 414، 415، 416، 417، 418، 419، 420، 421، 422، 423، 424، 425، 426، 427، 428، 429، 430، 431، 432، 433، 434، 435، 436، 437، 438، 439، 440، 441، 442، 443، 444، 445، 446، 447، 448، 449، 450، 451، 452، 453، 454، 455، 456، 457، 458، 459، 460، 461، 462، 463، 464، 465، 466، 467، 468، 469، 470، 471، 472، 473، 474، 475، 476، 477، 478، 479، 480، 481، 482، 483، 484، 485، 486، 487، 488، 489، 490، 491، 492، 493، 494، 495، 496، 497، 498، 499، 500، 501، 502، 503، 504، 505، 506، 507، 508، 509، 510، 511، 512، 513، 514، 515، 516، 517، 518، 519، 520، 521، 522، 523، 524، 525، 526، 527، 528، 529، 530، 531، 532، 533، 534، 535، 536، 537، 538، 539، 540، 541، 542، 543، 544، 545، 546، 547، 548، 549، 550، 551، 552، 553، 554، 555، 556، 557، 558، 559، 560، 561، 562، 563، 564، 565، 566، 567، 568، 569، 570، 571، 572، 573، 574، 575، 576، 577، 578، 579، 580، 581، 582، 583، 584، 585، 586، 587، 588، 589، 590، 591، 592، 593، 594، 595، 596، 597، 598، 599، 600، 601، 602، 603، 604، 605، 606، 607، 608، 609، 610، 611، 612، 613، 614، 615، 616، 617، 618، 619، 620، 621، 622، 623، 624، 625، 626، 627، 628، 629، 630، 631، 632، 633، 634، 635، 636، 637، 638، 639، 640، 641، 642، 643، 644، 645، 646، 647، 648، 649، 650، 651، 652، 653، 654، 655، 656، 657، 658، 659، 660، 661، 662، 663، 664، 665، 666، 667، 668، 669، 670، 671، 672، 673، 674، 675، 676، 677، 678، 679، 680، 681، 682، 683، 684، 685، 686، 687، 688، 689، 690، 691، 692، 693، 694، 695، 696، 697، 698، 699، 700، 701، 702، 703، 704، 705، 706، 707، 708، 709، 710، 711، 712، 713، 714، 715، 716، 717، 718، 719، 720، 721، 722، 723، 724، 725، 726، 727، 728، 729، 730، 731، 732، 733، 734، 735، 736، 737، 738، 739، 740، 741، 742، 743، 744، 745، 746، 747، 748، 749، 750، 751، 752، 753، 754، 755، 756، 757، 758، 759، 760، 761، 762، 763، 764، 765، 766، 767، 768، 769، 770، 771، 772، 773، 774، 775، 776، 777، 778، 779، 780، 781، 782، 783، 784، 785، 786، 787، 788، 789، 790، 791، 792، 793، 794، 795، 796، 797، 798، 799، 800، 801، 802، 803، 804، 805، 806، 807، 808، 809، 810، 811، 812، 813، 814، 815، 816، 817، 818، 819، 820، 821، 822، 823، 824، 825، 826، 827، 828، 829، 830، 831، 832، 833، 834، 835، 836، 837، 838، 839، 840، 841، 842، 843، 844، 845، 846، 847، 848، 849، 850، 851، 852، 853، 854، 855، 856، 857، 858، 859، 860، 861، 862، 863، 864، 865، 866، 867، 868، 869، 870، 871، 872، 873، 874، 875، 876، 877، 878، 879، 880، 881، 882، 883، 884، 885، 886، 887، 888، 889، 890، 891، 892، 893، 894، 895، 896، 897، 898، 899، 900، 901، 902، 903، 904، 905، 906، 907، 908، 909، 910، 911، 912، 913، 914، 915، 916، 917، 918، 919، 920، 921، 922، 923، 924، 925، 926، 927، 928، 929، 930، 931، 932، 933، 934، 935، 936، 937، 938، 939، 940، 941، 942، 943، 944، 945، 946، 947، 948، 949، 950، 951، 952، 953، 954، 955، 956، 957، 958، 959، 960، 961، 962، 963، 964، 965، 966، 967، 968، 969، 970، 971، 972، 973، 974، 975، 976، 977، 978، 979، 980، 981، 982، 983، 984، 985، 986، 987، 988، 989، 990، 991، 992، 993، 994، 995، 996، 997، 998، 999، 1000.

من أجل هذا النوع من السؤال، من الشادر معرفة الحقيقة حول العبارات الأربع للوصول للجواب الصحيح. التعليمات هو أن تختار:

- (A) إذا فقط (1)، (2)، (3) صحيح
(B) إذا فقط (1)، (3)، (4) صحيح
(C) إذا فقط (2)، (4)، (5) صحيح
(D) إذا فقط (4) صحيح
(E) إذا كانت جميعها صحيحة

تشمل الطرق الاستراتيجية المقيدة التالي:

1. إذا كانت العبارة (1) صحيحة و (2) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (B) أي (1) و (3) صحيح. لا تحتاج معرفة أي شيء، حول (3) و (4).
2. إذا كانت العبارة (1) خاطئة، الإجابات (A)، (B)، و (E) تستتعي أياً. ويُترك على العبارة (2) و (4).
3. بشكل معاكس (أعلاه، إذا اخترت (1) خطل و (2) صحيح، الجواب يجب أن يكون (C) أي (2) و (4) صحيح.
4. إذا كانت العبارات (2) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب (A) أي (1) و (3) صحيح. ولكن تحتاج أن تتطرق حتى إليهم. (انظر مثال أعلاه).
5. إذا كانت العبارات (1) (2) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E). لا تحتاج معرفة أي شيء، حول (3).
6. بشكل مشابه، إذا كانت العبارات (2) و (3) صحيحة و (4) خاطئة، الجواب يجب أن يكون (A) والعبارات (1) يجب أن تكون صحيحة.
7. إذا كانت العبارات (2) (3) و (4) صحيحة، الجواب يجب أن يكون (E) والعبارة (1) يجب أن تكون صحيحة. دون شك، يوجد الكثير في هذه القوانين بشكل عام، إذا كنت تعلم سواء اثنان أو ثلاثة من العبارات الأربع في كل سؤال بأنها صحيحة أو خاطئة (بمعدل 75-50٪ من المادة)، فيجب أن تحصل على علامة ثامة في هذا النوع من السؤال. إن الطريقة الأفضل لتعلم هذه القوانين هو تطبيقها في أسئلة الممارسة حتى ترسخ المبادئ بجزء.

انظر إلى السؤال التالي، مستعمداً القوانين أعلاه، يجب أن تكون قادراً على الإجابة بشكل صحيح بالرغم من أن ليس هناك مسبب يجب عليك أن تعرف أي شيء، حول محتوى المعلومات في الشان من أصل أربع من العبارات. الجواب يقع السؤال.

أي من العبارات التالية صحيحة؟

1. يعادل مكيال الحبوب (Sieve bushel) 2150.42 إنش مكعب.
2. المطلب هو واحد من العلوم الصعبة.
3. اللحم الطازج من السلمون الأطلسي يحتوي على 220 وحدة من القيتامين A بكل 100 غرام من كل جزء صالح للأكل.
4. أبقراط هو مؤسس التحليل النفسي الحديث.

الجواب هو (A)، حيث العبارة (2) صحيحة بشكل واضح، و(4) خاطئة بوضوح (دعونا نعطي الفضل في التحليل النفسي لفرويد)، فالجواب يمكن أن يكون فقط (A)، والعبارات (1) و(3) يجب أن تكون صحيحة. (أخذت البيانات من (Lemmer C (editor): *Geigy Scientific Tables*, 8th ed. Vol. 1. Giba-Geigy, 1981).

المراجع References

NOTE: Page numbers in **boldface** type indicate a major discussion. A *f* following a page number indicates tabular material, an *f* following a page number indicates a figure.

- A cells (pancreatic)**, 359, 365
Abacavir, 431
ABCDs, in poisoning management, 515
Abciximab, 308, 310*f*, 498*f*, 550
ABE polyvalent antioxen, 539*f*
Abortifacients
 definition of, 174*f*
 gonadal hormones as, 351*f*
 mifepristone (RU 486) as, 354
 prostaglandins as, 176
Absence seizures
 definition of, 220*f*
 drugs used in, 220*f*, 222. *See also*
 Antiseizure drugs
Absorption (drug), 3–4
 interactions based on, 531
Absence syndrome (withdrawing state)
 alcohol, 214, 289, 289*f*
 definition of, 213*f*
 treatment of, 215
 amphetamine, 289*f*, 289
 barbiturate, 289*f*
 benzodiazepine, 289*f*
 caffeine, 290
 cocaine, 289, 290–291
 definition of, 288*f*
 heroin, 289*f*
 methylphenidate, 289*f*
 nicotine, 290
 opioid, 282, 289–290, 289*f*
 treatment of, 282, 290
 sedative-hypnotic, 287, 289, 289*f*
 sedative-hypnotics in management of, 207
Abuse, drug, 287–295, 292*f*. *See also*
specific agent/group
 definitions associated with, 288*f*
ABVD regimen, 481*f*, 485
 dactarazine in, 479
 doxorubicin in, 483
 vinblastine in, 482
Acarbose, 362*f*, 363–364, 365*f*
ACAT (acyl-CoA:cholesterol acyltransferase), 315
Acceptable daily intake (ADI), definition of, 504*f*
Accommodation, astigmatism
 drugs affecting, 70
ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors, 103, 169
 adverse effects of, 100*f*, 103
 compensatory responses to, 100*f*, 101*f*
 for congestive heart failure, 120, 125, 125*f*
 mechanism of action of, 103, 103*f*
Acetabulol, 90, 91*f*, 143*f*
 clinical uses of, 92
 pharmacokinetics of, 91, 91*f*
Acetadipone, 413
 for leprosy, 414*f*
Acetabular peritonitis (DTP) vaccine, 540*f*
Acetaldehyde, ethanol metabolism of, 213, 213*f*, 214, 214*f*
Acetaldehyde (aldenylde) dehydrogenase
 in ethanol metabolism, 213*f*, 214
 genetic deficiency of, 214
Acetaminophen, 325, 327*f*, 550
 metabolism of, 36, 36*f*, 325
 toxicity/overdose of, 36, 36*f*, 325, 326*f*
 acetylcysteine for, 36, 321*f*
 ethanol-related enzyme induction and, 214
Acetazolamide, 147, 151*f*, 550
 clinical uses of, 148
 effects of, 147–148
 for glaucoma, 92, 146
 toxicity of, 148
Acetic acid, antiseptic/disinfectant
 properties of, 441, 442*f*
Acetylation, in phase II drug metabolism, 31, 34*f*
 genetic factors affecting, 34–35, 34*f*
Acetylcholine (ACh), 46–47, 46*f*, 59, 64*f*, 198, 199*f*, 550
 in central nervous system, 198, 199*f*
 drugs acting like, 58–67, 64*f*. *See also* Cholinomimetic drugs blocking, 47, 69–72, 69*f*, 73*f*;
See also Muscarinic antagonists; Nicotinic antagonists
 neuromuscular blocking drugs affecting, 245, 245*f*
 in parkinsonism, 253, 253*f*
 spectrum of action/pharmacokinetics of, 60*f*
Acetylcholinesterase inhibitors, 59, 63, 64*f*. *See also* Indirect-acting cholinomimetics
 antagonists of, 68, 72, 73*f*
 atropine for poisoning with, 63, 506, 521*f*
 as insecticides, 506
 for neuromuscular blockade reversal, 246
 toxicity of, 506, 519*f*
Acetylcysteine, for acetaminophen overdose, 36, 321*f*
N-Acetylprocainamide (NAPA), cardiac action potential affected by, 137
Acetylsalicylic acid, 322. *See also* Aspirin
N-Acetyltransferase, genotypic variations in drug metabolism and, 418*f*
ACh (acetylcholine), 46–47, 46*f*, 59, 64*f*, 198, 199*f*, 550
 in central nervous system, 198, 199*f*
 drugs acting like, 58–67, 64*f*. *See also* Cholinomimetic drugs blocking, 47, 69–72, 69*f*, 73*f*;
See also Muscarinic antagonists; Nicotinic antagonists
 neuromuscular blocking drugs affecting, 245, 245*f*
 in parkinsonism, 253, 253*f*
 spectrum of action/pharmacokinetics of, 60*f*
 α_1 -Acid-glycoprotein, 12

- Acid-peptic disease**
 definition of, 157
 drugs used in, 525-526, 526f
 anacids, 525, 526f
 antibiotics (*Helicobacter pylori* infection), 526
 antismacrine drugs, 71, 526f
 H₂ blockers, 160, 526f
 proton pump inhibitors, 526, 526f
 sucralfate, 525-526
 NSAID-related, misoprostol for, 176
- Acid secretion, gastric. See also Acid-peptic disease**
 H₂ blockers for reduction of, 160
 histamine in, 158
- Acidification, urinary, in poisoning management, 520**
- Acidosis**
 in ethylene glycol poisoning, 215, 216f
 metabolic
 hyperchloremic, definition of, 144f
 hyperkalemic, potassium-sparing diuretics causing, 148f, 150
- Acids**
 aniseptic/disinfectant properties of, 441, 442f
 weak, ionization of, 2, 3, 3f
 Acne, steroid abuse causing, 292
- Acquaint, toxicity of, 544f**
- Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). See also HIV infection/AIDS**
 drugs used in, 439-433, 434f
 Acroline, cyclophosphamide producing, 479
- ACTH (adrenocorticotropic), 331f, 333**
 aldosterone secretion regulated by, 346
 cortisol secretion regulated by, 345
- Actinomycetes, in cancer chemotherapy, 486f**
- Action potential**
 cardiac, 131f, 132-133, 133f
 class I antiarrhythmics affecting, 134-135, 135f
 class III antiarrhythmics affecting, 137, 137f
 conduction of, 130-131, 131f
 local anesthetics affecting, 239
- Activated charcoal, in poisoning management, 520**
- Activated partial thromboplastin time (APTT)**
 definition of, 304f
 heparin action measured with, 306
- Active immunization, 538, 539f**
 of children, 538-540, 540f
- Active metabolites, of sedative-hypnotics, 204-205**
 toxicity and, 207-208
- Active transport, 2**
- Acute coronary syndrome (unstable angina), 110. See also Angina**
 definition of, 109f
 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for, 308
- Acute ethanol intoxication, 289f, 519f**
 definition of, 213f
 treatment of, 215
- Acute intermittent porphyria, barbiturates precipitating, 208**
- Acute lymphocytic leukemia, anti-cancer drugs for, 481f**
- Acute myelogenous leukemia, anti-cancer drugs for, 481f**
- Acute toxicity testing, in drug evaluation, 40**
- Acute tubular necrosis, aminoglycosides causing, 397**
- Acyclovir (acycloguanosine), 428, 429f, 434f, 550**
 for genital herpes prophylaxis, 451f
 mechanism of action of, 428, 428f
- Acyclovir congeners, 429**
- Acyl-CoA:cholesterol acetyltransferase (ACAT), 315**
- Addison's disease, glucocorticoids for, 345**
- Addition/additive effects**
 definition of, 531f
 interactions based on, 534
- Adenosine, 134f, 139, 550**
- Adenovirus infection, cidofovir for, 430**
- Adenyl cyclase (adenylate cyclase)**
 alpha₁ receptor effects and, 80
 in beta agonist mechanism of action, 186
- beta receptor effects and, 80**
 dopamine receptor effects and, 80 as effector, 11
 in eicosanoid mechanism of action, 175
 in muscarinic mechanism of action, 60-61
 in signaling, 16, 16f
- ADH (antidiuretic hormone/vasopressin), 151, 151f, 331f, 333**
 syndrome of inappropriate secretion of, 151
 water reabsorption controlled by, 146, 147f, 151
- Adhesion, cell, nitric oxide affecting, 182**
- ADI (acceptable daily intake), definition of, 504f**
- Adipose tissue (fat)**
 insulin affecting, 360
 physical volume of, 5f
- Administration (drug)**
 regimens for, 24-25
 routes of, 4
 absorption affected by, 3-4
 for antimicrobial therapy, 448
- ADP receptor, antiplatelet drugs affecting, 308, 310f**
- Adrenal gland disorders, glucocorticoids for, 345**
- Adrenergic, definition of, 44f**
- Adrenergic receptors (adrenoceptors), 48, 49f**
 aziprypic drug mechanism of action and, 261, 261f
 in central nervous system, 198, 199f
 classification/distribution of, 79, 79f
 definition of, 44f
 drugs activating, 77-87, 83f. See also Adrenoceptor agonists
 drugs blocking, 87-97, 93f. See also Adrenoceptor blockers
- Adrenergic (sympathetic) transmission, 46f, 47-48, 198, 199f**
 drugs affecting, 48
- Adrenoceptor agonists (sympathomimetics), 77-87, 83f. See also specific agent**
 chemistry of, 79
 classification of, 78-79, 78f, 79f
 clinical uses of, 81-83, 82f
 definition of, 78f
 effects of, 80-81, 81f
 mechanisms of action of, 79-80
 mode of action of, 78-79
 pharmacokinetics of, 79
 spectrum of action of, 79, 79f
 toxicity of, 83
- Adrenoceptor blockers, 87-97, 93f**
 alpha-blocking drugs, 88-90, 88f, 93f
 beta-blocking drugs, 88f, 90-92, 93f
 classification of, 88, 88f
 for hypertension, 102, 105f
- Adrenoceptors (adrenergic receptors), 48, 49f**
 antipsychotic drug mechanism of action and, 261, 261f
 in central nervous system, 198, 199f
 classification/distribution of, 79, 79f
 definition of, 44f
 drugs activating, 77-87, 83f. See also Adrenoceptor agonists
 drugs blocking, 87-97, 93f. See also Adrenoceptor blockers
- Adrenocorticoids. See also Glucocorticoids**
 in cancer chemotherapy, 483, 486f
- Adrenocorticotropic (ACTH), 331f, 333**
 aldosterone secretion regulated by, 346
 cortisol secretion regulated by, 345
- AF (atrial fibrillation), 131, 132f**
 cardiac glycosides for, 123
 definition of, 130f
- African sleeping sickness, melarsoprol for, 464, 464f**

- Afterload
cardiac oxygen requirement and, 110
definition of, 109r
- Aggression, steroid abuse/anorexia
overdose causing, 292, 354
- Agine
anohypertensive therapy and, 104
oryanophosphate, 63
definition of, 59r, 68r
- Agonist-antagonist drugs, opioid,
282-283, 283r. *See also*
Opioids
- definition of, 279r
- Agonists, 14, 14f. *See also specific*
type
- alpha, selective, 78f, 83r
definition of, 78r
beta, selective, 78f, 83r
definition of, 78r
definition of, 11r
direct, definition of, 78r
indirect, definition of, 78r
partial, 14, 14f
definition of, 11r, 88r
intrinsic sympathomimetic activity and, 90-91, 91r
opioid, 282-283, 283r
definition of, 279r
- Agranulocytosis, clozapine causing,
263
- AIDS. *See* HIV infection/AIDS
drugs used in, 430-433, 434r
AIDS-associated wasting, growth
hormone treatment in, 333
- Airleuton, 175f, 176
- Air pollutants, 505
- Airway management, in poisoning,
518
- Akathisia, antipsychotics causing,
262
- Albendazole, 469, 469r
- Albumin, 13
- Albuterol, 83r, 190r, 550
for asthma, 82, 82r, 185, 186, 190r
pharmacokinetics of, 82r, 185
- Alcohol dehydrogenase
in ethanol metabolism, 213-214,
213f, 216f
in ethylene glycol metabolism,
215, 216f
in methanol metabolism, 215, 216f
- Alcohol withdrawal syndrome, 389r
definition of, 213r
treatment of, 215
- Alcoholism
central nervous system effects of
acute, 214
chronic, 214
definition of, 213r
treatment of, 215
- Alcohols, 208r, 212-219. *See also*
specific type
- antiseptic/disinfectant properties
of, 441, 442r
drug interactions and, 532r
ethanol, 208r, 213-215, 555
ethylene glycol, 215
gender-affecting first-pass
metabolism of, 34, 214
methanol, 215, 216f
as sedative-hypnotics, 208r, 208r
Alderside (cycloaldehyde) dehydroge-
nase
in ethanol metabolism, 213f, 214
genetic deficiency of, 214, 418r
Aldenside, antiseptic/disinfectant
properties of, 441, 442r
Aldesleukin, 498, 500r
Aldicarb, 506
Aldosterone, 345r, 346, 346r
sodium reabsorption in cortical col-
lecting tubules affected by,
146, 147r
Aldosterone, spironolone for,
150
Alendronate, 371, 550-551
Alfentanil, 233, 234r
Aliphatic hydrocarbons, 506
Aliphatic phenothiazines, 264r
Alkaline diuresis, in poisoning man-
agement, 520
Alkalois, hypokalemic metabolic
acidosis of, 144r
loop diuretics causing, 148r, 149
thiazide diuretics causing, 148r,
149
Alkylating agents, in cancer
chemotherapy, 478-479
486r
Alkylsulfonates, in cancer chemother-
apy, 478, 486r
Allergic reactions, 499. *See also* Hy-
persensitivity reactions
- to abacavir, 431r
to aminoglycosides, 397r
to cephalosporins, 378r
mechanisms of, 499
modification of, 499
to nevirapine, 432r
to penicillins, 377r
to sulfonamides, 404r
type I (immediate/IgE-mediated)
definition of, 157r, 184r
to drugs, 499
H₁ blockers for, 159r
histamine release in response to,
158r
type II drug, 499r
type III drug, 499r
type IV drug, 499r
Allucin, in garlic, 544
Allium sativum (garlic), 544
drug interactions and, 534r, 544r
Allopurinol, stem cell transplantation,
myeloid growth factor ther-
apy and, 300
Allopurinol, 327, 327r, 551
antiparasitic action of, 456r, 457
as uricase inhibitor, 36, 327
Allopurinol riboside, antiparasitic ac-
tion of, 456r, 457
- Aloteron, 161, 164r
clinical uses of, 162
toxicity of, 162
Alpha₁ (α₁) acid-glycoprotein, 13
Alpha agonists, 78f, 83r
cardiovascular applications of, 82
effects of, 80-81
for glaucoma, 82, 92r
with local anesthetic, 82, 82r,
238-239
ocular applications of, 82
selective, 78f, 83r
definition of, 78r
Alpha (α₂) agonists, 78f, 83r
cardiovascular applications of, 82
effects of, 80-81
toxicity of, 83
vascular effects of, 80
Alpha (α₂) agonists, 78f, 83r
effects of, 80-81
for glaucoma, 82, 92r
for hypertension, 100
vascular effects of, 80
Alpha-blocking drugs, 84-90, 88f,
93r
antipsychotic drugs, 261, 261r,
262-263
classification of, 85-89, 83f
clinical uses of, 90
effects of, 89-90, 89f
for hypertension, 90, 102
mechanism of action of, 89
pharmacokinetics of, 89
toxicity of, 90
Alpha₁ blocking drugs, 88, 88f, 93r
adverse effects of, 100r
compensatory responses to, 100r
for hypertension, 102
Alpha₂ blocking drugs, 88f, 89, 93r
Alpha cells (pancreatic), 359
Alpha-difluoromethylornithine
(DFMO), antiparasitic ac-
tion of, 456r, 457
Alpha (α) interferon, 433, 494r, 500r
Alpha-latrotoxin (black widow spider
venom), autonomic trans-
mission affected by, 51r
Alpha-methylglutamine (metvrosin),
adrenergic (noradrenergic)
transmission affected by,
46f, 47, 48, 51r
Alpha nerve fibers, local anesthetics
affecting, 240r
Alpha receptors, 48, 49r, 79, 79r
antipsychotic drugs affecting, 261,
261r, 262-263
blood pressure and, 81
in central nervous system, 198,
199r
ergot alkaloids affecting, 163r
in signaling, 16r
Alpha₁ (α₁) receptors, 48, 49r, 79, 79r
antipsychotic drugs affecting, 261r
in central nervous system, 198, 199r
sympathomimetic effects and,
79-80

- Alpha, (α), receptors, 48, 49r, 79, 79r
in central nervous system, 198, 199r
in epinephrine regulation, 50, 52/
in signaling, 16r
sympathomimetic effects and, 80
Alprazolam, 208r, 551
abuse of, 292r
clinical uses of, 207
Alprostadil, 551
clinical uses of, 176
Alteplase, 308–309, 309r, 310r, 551
Aluminum hydroxide antacids, for
acid-peptic disease, 525
Alzheimer's dementia, ginkgo for, 544
Amanita phalloides mushroom poi-
soning, 520r
milk thistle for, 545
Amanatidine, 254, 256r, 429r, 433, 434r
clinical uses of, 433
effects of, 254
mechanism of action of, 254, 427r, 433
for parkinsonism, 254, 256r
toxicity of, 254, 433
Amberonum, 63
spectrum of action/pharmacokinetics of, 60r
Amebiasis, drugs used in (amebi-
cides), 462–463, 462r
American abcess, drugs used in, 462, 462r
American nightshade (pokeweed),
toxicity of, 544r
Ames test
of carcinogenicity, 41
of mutagenicity, 40
Amides
local anesthetics, 238, 238r, 241r
metabolism of, 239
in phase I drug metabolism, 34r
Amikacin, 397r
clinical uses of, 396, 396r
toxicity of, 397
for tuberculosis, 413, 414r
Amitriptyline, 150, 151r, 551
Aminide hypothesis of mood, 269
definition of, 269r
Amines
acetylation of, genetic factors af-
fecting, 34
oxidation of, in phase I drug
metabolism, 34r
uptake of, antidepressants affect-
ing, 271
p-Aminobenzoic acid (PABA), sul-
fonamides as antimetabo-
lites of, 403, 404r
bacterial resistance and, 404
Aminocaproic acid, 310, 310r
mechanism of action of, 309r, 310
7-Aminocephalosporanic acid, 377
Aminocyclitins, 397, 397r
Aminoglycosides, 394–402, 397r
classification of, 395
clinical uses of, 396–397, 396r
drug interactions and, 532r
with neuromuscular blocking
drugs, 247
mechanism of action of, 395, 396r
modes of action of, 395
pharmacokinetics of, 395
resistance to, 395
toxicity of, 397
once-daily dosing protocols and,
395
for tuberculosis, 413, 414r
6-Aminopenicillanic acid, 375
Aminophylline, for asthma, 190r
p-Aminosalicylic acid (PAS), for tu-
berculosis, 413, 414r
Amiodarone, 134–135, 134r, 137, 551
clinical uses/toxicity of, 136, 138
mechanism of action of, 134–135, 135r, 137
Amidizone, for leprosy, 414r
Amipriptyline, 269, 274r, 551
classification/pharmacokinetics of,
269, 269r
mechanism of action of, 271r
Amnesia, sedative-hypnotics produc-
ing, 266, 268
Amotapline, 270, 274r
classification/pharmacokinetics of,
270
mechanism of action of, 271r
toxicity of, 272
Amoxicillin, 376–377, 380r, 551
for endocarditis prophylaxis, 451r
for otitis media prophylaxis, 451r
Amphetamines, 83r, 551. See also
Phenylisopropylamines
abuse of, 290, 292r
autonomic transmission affected
by, 51r
central nervous system effects of,
80, 290
clinical uses and, 81–82, 82r
chemistry of, 79
clinical uses of, 81–82, 82r
congeners of, 290
mode of action of, 78
overdose of, 289r, 290, 519r
pharmacokinetics of, 79, 82r
toxicity of, 519r
withdrawal from, 289r, 290
Amphotericin B, 419–420, 422r, 551
for leishmaniasis, 465
Ampicillin, 376–377, 380r, 551
for endocarditis prophylaxis, 451r
pharmacokinetics of, 375
toxicity of, 377
Amprenavir, 433, 434r
Amprilium, antiparasitic action of,
454r, 457
Aminone, for congestive heart fail-
ure, 125, 125r
Amyl nitrite
abuse of, 291, 292r
for angina, 112, 112r
for cyanide poisoning, 113
Anabolic protein synthesis, gonadal
hormones in management
of, 351r
Anabolic steroids, abuse of, 291–292
Analgesia
agonist-antagonist/parial agonist
opioids producing, 232
as anesthesia stage, 229
definition of, 229r
opioids producing, 231, 282. See
also Opioids
Anaphylaxis
cephalosporin allergy causing, 378
penicillin allergy causing, 377
slow-reacting substance of (SRS-
A), 175
demonstration of, 174r
sympathomimetics for, 81, 82r
Anastrozole, 354, 356r, 484, 486r, 551
Ancylostoma duodenale (hookworm)
infection, 468–469
drugs used in, 469r
Androgens, 356r, 384, 356r
in cancer chemotherapy, 483–484, 486r
inhibition of (antiandrogens),
355–356, 355–356, 355r, 356r
mechanism of action of, 351r, 354
receptors for, antagonists of, 355, 356r
Anemias
amphotericin B causing, 420
aplastic
chloramphenicol causing, 387
myeloid growth factor therapy
for, 300
sulfonamides causing, 404
blood cell deficiencies causing, 297
definitions of terms associated
with, 296r
drugs used in, 296–300, 297r, 301r
folic acid deficiency causing, 296, 299, 299r
hematopoietic growth factors for,
299–300
iron deficiency causing, 297–298
megaloblastic, 297, 298
definition of, 296r
trimethoprim causing, 405
microcytic, 297
definition of, 296r
pernicious, 297
definition of, 296r
vitamin B₁₂ for, 298
vitamin B₁₂ deficiency causing,
297, 298
Anesthesia. See also Anesthetics
balanced, 229
definition of, 229r
definition of, 304r
dissociative, 233, 234r
general, 229

- Antiarrhythmic drugs (continued)**
 definition of, 130r
 classification of, 133–134, 133f
 for digitalis toxicity, 124
 phenytoin, 135
 miscellaneous, 139
 neuromuscular blocking drug interaction and, 247
- Antibiotics. *See also specific type and***
Antimicrobial therapy
 for acid-peptic disease
 (*Helicobacter pylori* infection), 526
 beta-lactam, 374–384, 375f
 definition of, 374r
 in cancer chemotherapy, 482–483, 486r
 cell wall synthesis inhibitors, 374–384, 375f, 380r
 drug interactions and, 532r
 immunosuppressive action of, 500r
 site of, 495f
- Antibodies**
 immunosuppressive action of, 497–498, 498r, 500r
 monoclonal, 498r, 558
 in cancer chemotherapy, 484–486r
 in immunosuppressive therapy, 497–498, 498r
 preformed, for passive immunization, 535, 539r
- Anticancer drugs, 476–490, 477f, 481r, 486r. *See also specific agent***
 alkylating agents, 478–479, 486r
 antineoplastic, 482–483, 486r
 antimetabolites, 480–482, 480f, 486r
 cell cycle kinetics and, 477–478, 478r
 combination therapy with, 484–485, 485r
 decreased accumulation of, in cancer chemotherapy resistance, 478
 definitions of terms associated with, 477r
 hormonal, 483–484, 486r
 introduction of, in cancer chemotherapy resistance, 478
 megakaryocyte growth factor therapy and, 300
 miscellaneous, 484
 myeloid growth factor therapy and, 300
 plant alkaloids, 482, 486r
 pulse therapy with, 485
 recruitment and, 385–386
 rescue therapy and, 486
 resistance to, 477–478
 strategies for use of, 484–486
 synchrony and, 385–386
 toxicity of, combination therapy and, 485r
- Anticholinergic drugs, 68–72, 69f, 73r. *See also Muscarinic antagonists; Neostigmine antagonists***
- Anticlotting agents, 304, 305f, 310r. *See also* Anticoagulants**
- Antiplasmodic drugs; Thrombolytic agents**
- Anticoagulants, 304, 305–308, 305f, 306r, 310r**
 classification/properties of, 305, 306r
 coumatins/dantrolene/warfarin, 305, 306r, 307
 heparin, 305–307, 306r
- Anticonvulsants (antiseizure drugs), 219–228, 220f, 222r**
 classification of, 220, 220f
 clinical uses of, 222
 drug interactions and, 221
 mechanisms of action of, 221
 overdose of, 222–223
 pharmacokinetics of, 220–221
 sedative-hypnotics as, 206–207, 206f, 207, 220, 221
 teratogenicity of, 222
 toxicity of, 222–223, 222r
 withdrawal from, 223
- Anidepressants, 268–278, 269f, 274r. *See also* Heterocyclic antidepressants; Monoamine oxidase inhibitors; Selective serotonin reuptake inhibitors; Tricyclic antidepressants**
 autonomic transmission affected by, 51r
 classification/pharmacokinetics of, 269–270, 269r
 clinical uses of, 272
 drug interactions and, 272–273, 273r
 effects of, 271–272
 genetic factors affecting oxidation of, 35
 mechanisms of action of, 78, 270–271, 270f, 271r
 overdose of, 519r
 toxicity of, 272–273, 519r
- Antidiabetic drugs, 359–368, 360f, 365r**
 insulin, 360–362, 360f, 361r, 362f, 364, 365r. *See also* Insulin
 oral, 360, 360f, 362–364, 362r, 364, 365r
 aldehyde dehydrogenase affected by, 214
 combination therapy and, 364
- Antidiarrheal agents, 527**
 antimuscarinic drugs, 71
 opioids, 281, 282, 283r
- Antidiuretic hormone (ADH/vasopressin), 151, 151r, 331r, 333**
 syndrome of inappropriate secretion of, 151
 water reabsorption controlled by, 146, 147f, 151r
- Antidiuretic hormone agonists, 151, 151r**
- Antidiuretic hormone antagonist, 151r**
- Anesthetics, 520, 521r**
- Antiemetic drugs, 527**
 phenothiazines, 262, 527
 serotonin antagonists, 162
- Anesthetics, in cancer chemotherapy, 484, 486r**
- Antifolates (antifols), 403–405, 404f, 406r. *See also* Sulfonamides; Trimethoprim**
 classification/pharmacokinetics of, 403, 402
 clinical uses of, 404, 462–464
 for malaria, 460r, 462
 mechanisms of action of, 403–404, 404f, 462
 for pneumocystosis and toxoplasmosis, 463–464
 toxicity of, 404–405, 462, 464
- Antifreeze (ethylene glycol), 215, 216f, 520r**
 ethanol for poisoning with, 215, 216f, 520r
- Antifungal agents, 419–426, 419f, 422r. *See also specific drug***
 systemic, for superficial infections, 422, 422r
 for systemic infections, 419–421, 419f, 422r
 topical, 422, 422r
- Antigen-presenting cells (APCs), 492, 493f**
- Antigen recognition/processing, 492, 493f**
- Antigens, in active immunization, 538**
- Antihyperlipidemic drugs, 428–430, 434r. *See also specific agent***
- Antihistamines, 158r, 159–160, 159f, 164r. *See also specific agent* and Histamine H₁ antagonists; Histamine H₂ antagonists**
 antineoplastic action of, 527
 drug interactions and, 532r
- Anti-HIV agents, 429r, 430–433, 434r**
 combination therapy with, 428, 429r, 430–433
 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), 431–432, 434r
 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), 430–431, 434r
 protease inhibitors (PIs), 432–433, 434r
- Antihypertensive drugs, 98–108, 99f, 105r. *See also specific type and specific agent***
 adrenoceptor blockers, 102, 105r
 adverse effects of, 99, 100r

- alpha-blockers, 90, 100r, 102
 anaproxen anaproxists, 100r,
 103-104, 103r, 105r
 baroreceptor-sensitizing agents, 99
 beta-blockers, 91, 92r, 100r, 102
 clinical uses of, 104
 CNS-active agents, 100, 105r
 compensatory responses to, 99,
 100r, 101r
 diuretics, 99, 100r, 105r, 149
 loop, 99, 149
 thiazide, 99, 149
 ganglion-blocking drugs, 100r,
 100s, 105r
 ketanserin, 162
 postganglionic sympathetic nerve
 terminal blockers, 101-102,
 105r
 sympathopressors, 99-100r, 100s,
 101r, 105r
 vasodilators, 100r, 102-103, 102r,
 105r
- Anti-inflammatory drugs, 322, 322r,
 327r. See also specific types**
 acetylsalicylates, 325, 327r
 for asthma, 184, 185r
 clinical uses of, 323
 disease-modifying/slow-acting
 antirheumatic drugs, 324-325,
 324r, 327r
 glucocorticoids as, 344
 for gout, 326, 327r
 mechanism of action of, 323
 nonsteroidal (NSAIDs), 175r,
 176-177, 323-324, 325r,
 327r
 antiplatelet action of, 308
 classification of, 323-325
 definition of, 174r
 drug interactions and, 532r
 effects of, 323
 for gout, 326, 326r, 327r
 mechanism of action of, 175r,
 308, 322
 peptic ulcer associated with use
 of, misoprostol for preven-
 tion of, 176
 pharmacokinetics of, 323
 toxicity of, 308, 323-324
- Antilymphocyte globulin, site of ac-
 tion of, 495r**
- Antimalarial drugs, 460-462, 460r**
- Anesthetic drugs, 264r**
- Animecubolins**
 amideolates (sulfonamides/metho-
 trimin) as, 400-405, 404r, 406r
 antiviral agents as, 421-426
 in cancer chemotherapy, 480-483,
 480r, 481r, 486r
 cell cycle kinetics and, 478r
 sites of action of, 480, 480r
 definition of, 403r
- Antimicrobial prophylaxis, 450-451,
 451r
 definition of, 447r**
- Antimicrobial therapy, 447-455. See
 also specific agents**
 bactericidal versus bacteriostatic:
 agents and, 449
 blood concentration and, 448
 combination, definition of, 447r
 definitions of terms associated
 with, 439r, 447r
 drug elimination mechanisms and,
 449, 449r
 drug interactions and, 450
 empiric (presumptive), 447, 448r
 definition of, 447r
 factors affecting, 448-453
 failure of, 445-449
 guidelines for, 447, 448r
 in neonate, 449
 during pregnancy, 449
 principles of, 447-450
 prophylactic, 450-451, 451r
 definition of, 447r
 route of administration and, 449
 serum bactericidal titer and, 445
 susceptibility testing and, 447-448
 therapeutic response monitoring
 and, 448
- Antimony, pentavalent (sodium sti-
 bogluconate), for leishma-
 niasis, 464r, 465**
- Antimuscarinic drugs (muscarinic an-
 tagonists), 69-71, 69r, 73r
 for acid-peptic disease, 71, 526r
 for asthma, 71, 184, 185r, 186r,
 187-188, 190r
 classification/pharmacokinetics of,
 69, 187
 clinical uses of, 70-71, 70r, 187
 contraindications for, 71
 drug interactions and, 532r
 effects of, 69-70, 70r, 187, 255
 hallucinations caused by, 291
 mechanism of action of, 69, 187, 255
 for parkinsonism, 70, 70r, 255,
 256r
 toxicity of, 71, 188, 255, 519r**
- Antimuscarinic effects, H₁ blockers
 causing, 159**
- Antimycobacterial drugs, 411-418,
 411r, 414r. See also specific
 agent and specific infection**
- Antinomic drugs (neurotic antago-
 nists), 69r, 71-72, 72r, 73r**
- Antiparasitic drugs, 455-459. See
 also Antelmintic drugs**
 Amprolone drugs:
 definitions of terms associated
 with, 456r
 mechanisms of action of
 enzymes indispensable to para-
 sites and, 456r, 457
 enzymes unique to parasites and,
 456-457, 456r
 functions common to host and
 parasite and, 456r, 457-458
 selective toxicity and, 456
- Antiparkinsonism drugs, 252r,
 253-255, 256r**
- Acetylcholine-blocking (antimus-
 carinic) drugs, 70, 70r, 253,
 256r**
- amantadine, 254, 256r**
- bemecloprate/dopamine agonists,
 254, 256r**
- entacapone, 254, 256r**
- ergot alkaloids, 163, 254**
- levodopa, 253-254, 256r**
- selegiline, 254, 256r**
- tiropazine, 254, 256r**
- Ampliphen agents, 310, 310r**
- Ampliphen drugs, 304, 305r,
 307-308, 310r**
- aspirin as, 177, 308, 310r, 323**
- Aniprogesteron (mifepristone),
 RU 486, 346, 346r, 354,
 356r, 538**
- as abortifacient, 354**
- clinical uses of, 176, 346, 354**
- for postcoital contraception, 352**
- Aniprogesteron drugs, 456r, 457r**
- 460-468, 460r, 462r, 464r.
 See also specific agent and
 specific infection**
- Anipsychotic drugs, 260-263**
- atypical, 260**
- classification of, 260**
- clinical uses of, 261-262**
- effects of, 261**
- for Huntington's disease, 255**
- mechanism of action of, 260-261,
 261r**
- overdose of, 263**
- parkinsonism caused by, 253**
- therapy of, 255**
- pharmacokinetics of, 260**
- toxicity of, 261-263**
- Antipyretic action, of aspirin,
 323**
- Antirheumatic drugs, disease-
 modifying/slow-acting
 (DMARDs/SAARDs),
 324-325, 324r, 327r**
- Anisuresure drugs (aniconvulsants),
 219-228, 220r, 223r**
- classification of, 220-221r**
- clinical uses of, 222**
- drug interactions and, 223r**
- mechanisms of action of, 223**
- overdose of, 222-223**
- pharmacokinetics of, 220-221**
- sedative-hypnotics as, 206-207,
 206r, 207, 220, 221**
- teratogenicity of, 223**
- toxicity of, 222-223, 222r**
- withdrawal from, 223**
- Anisuresure, 441-442, 442r**
- definition of, 439r**
- Anisuresure III, 305, 306, 310r**
- clinical uses of, 306**
- definition of, 304r**
- human, 305, 306r**

- Antihistamine, 114
- beta-blockers for, 91, 92
- class I antiarrhythmics precipitating, 136
- definitions of terms associated with, 130v
- in digitalis toxicity, 123-124, 124v
- antiarrhythmic drugs for, 124
- phenytoin, 135
- drugs used in, 130-143, 133r, 134r
- See also specific agents and Antiarrhythmic drugs
- ECGs in, 132r
- pathophysiology of, 130-134
- reentrant, 131
- definition of, 130r
- serfenadine causing, 159
- Arsenic poisoning, 511r, 513
- dimercaprol for, 511-513, 521r
- succimer for, 512
- Arsine gas toxicity, 513
- Arterovenous concentration gradient, induction rate of anesthesia affected by, 231
- Arthritis, gouty, drugs used in, 326, 326f, 327r
- Ascariis (*Ascaris lumbricoides* (roundworm) infection, 468-469
- drugs used in, 469r
- Asians, aldehyde dehydrogenase deficiency in, 214
- Asparaginase, 481r, 484
- Aspirin, 176, 177r, 322, 322f, 327r, 351
- allergic response to, 177
- antiplatelet action of, 177, 308, 310r, 323
- clinical uses of, 308, 323
- cyclooxygenase inhibition by, 177, 308
- mechanism of action of, 308, 323
- pharmacokinetics of, 323
- toxicity of, 308, 323-324
- Asmetazole, toxicity/interactions of, 159
- Asthma
- definitions of terms associated with, 184r
- drugs used in, 184-194, 185f, 190r
- See also Bronchodilators
- beta-adrenoceptor agonists, 82, 184, 185-186, 185f, 186f, 190r
- corticosteroids, 184, 185f, 189, 190r, 345
- cromolyn/salbutamol (cresol) inhibitors, 184, 185f, 188-189, 188f, 190r
- leukotriene antagonists, 177, 184, 185f, 186f, 189-190, 190r
- methylxanthines, 184, 185f, 186f, 187, 190r
- muscarinic antagonists, 71, 184, 185f, 186f, 187-188, 190r
- subgroups of, 184, 185f
- sympathomimetics, 82, 82r, 185-186
- pathophysiology of, 184, 185f
- Atenolol, 90, 91r, 93r, 143r, 551
- for congestive heart failure, 125r
- pharmacokinetics of, 91, 91r
- toxicity of, 92
- ATG (antithymocyte globulin/lymphocyte immune globulin/LIG), 497, 500r
- Atherosclerosis, hyperlipoproteinemia/hyperlipidemia and, 314
- Atherosclerotic angina, 110. See also Angina
- definition of, 109r
- ATIII (antithrombin III), 305, 306, 310r
- clinical uses of, 306
- definition of, 304r
- human, 305, 306
- Atorvastatin, 317, 317r, 319r
- Atovaquone, for pneumocystosis, 464
- ATP (adenosine triphosphate), as co-transmitter, 46
- Atracurium, 72, 73r, 248r
- autonomic effects of, 246, 247r
- pharmacokinetics of, 245
- toxicity of, 246, 247r
- Atrial fibrillation, 131, 132r
- cardiac glycosides for, 123
- definition of, 130r
- Atrial flutter, 131, 132
- cardiac glycosides for, 122
- Atrial natriuretic peptide/hormone (ANP/ANF), 168r, 169
- Atrioventricular nodal reentry, 131. See also Nodal reentry
- Auroperin, 69, 73r, 551
- for asthma, 187
- autonomic transmission affected by, 51r
- clinical uses of, 70, 70r, 71
- for indirect-acting cholinomimetic (cholinesterase inhibitor) toxicity, 63, 506, 521r
- pharmacokinetics of, 69
- toxicity of, 71, 519r
- Atropine fever, 71
- definition of, 68r
- Atropine flush, 71
- definition of, 68r
- Atropine-like effects, of antipsychotic drugs, 262
- Attention deficit disorder, antipsychotics for, 81, 82r
- Atypical mycobacterial infections, drugs used in, 411f, 414, 414r
- AUC (area under the curve), 23, 24f
- definition of, 21r
- Auditory damage, aminoglycosides causing, 397
- Auerbach's plexus, 45
- Aureanin, pharmacokinetics/clinical uses of, 325

Beta agonists (continued)

- clinical uses of, 186
- effects of, 80-81, 186, 186f
- mechanism of action of, 186, 186f
- selective, 78f, 83f
- definition of, 78f
- toxicity of, 186
- Beta, (β_1), agonists, 78f, 83f**
 - cardiovascular applications of, 82
 - for congestive heart failure, 82
 - 120, 125
 - effects of, 80-81
 - metabolic/hormonal effects of, 81
 - toxicity of, 83
- Beta, (β_2), agonists, 78f, 83f**
 - for asthma, 82, 184, 185-186, 185f, 186f, 190f
 - clinical uses of, 186
 - effects of, 80-81, 186, 186f
 - mechanism of action of, 186, 186f
 - metabolic/hormonal effects of, 81
 - for premature labor, 83
 - toxicity of, 83, 186
 - vascular effects of, 80
- Beta-blocking drugs, 88f, 90-92, 93f**
 - 115f, 143f
 - adverse effects of, 92, 100f, 102
 - for angina, 114-115, 115f
 - as antiarrhythmics (group II), 134f, 136-137
 - classification/groupings/mechanisms of, 90-91, 91f, 114, 143f
 - clinical uses of, 91-92, 92f, 114, 114-115
 - compensatory responses to, 100f, 101f
 - for congestive heart failure, 91, 92f, 120, 125, 125f
 - drug interactions and, 532f
 - effects of, 91-92, 92f, 114
 - for glaucoma, 91, 92f
 - for hypertension, 91, 92f, 102
 - for hyperthyroidism, 92f, 330, 330f
 - local anesthetic activity of, 91, 91f
 - partial agonist activity of, 90-91, 91f
 - pharmacokinetics of, 91, 91f
 - selectivity of, 90, 91f
 - toxicity of, 92, 100f, 102
 - for tremor, 92f, 255
- Beta, -blocking drugs, 88f, 91f, 143f**
- Beta-carotenes, B2 receptors, effects and, 206**
- Beta cells (pancreatic), 359**
 - solvent/lipids affecting, 363
 - Beta-endorphin, 200, 275, 280
 - Beta (β) interferon, 433, 494f, 500f
 - Beta-lactam antibiotics, 374-384, 375f. *See also* Cephalosporins; Penicillins
 - definition of, 374f
 - Beta-lactamases (penicillinases), 375, 376f
 - definition of, 374f
 - inhibitors of, 375-376, 379, 380f

Beta nerve fibers, local anesthetics affecting, 240f

- Beta receptors, 48, 49f, 79, 79f**
 - in central nervous system, 198, 199f
 - in heart, 80
 - in signaling, 16f
 - sympathomimetic effects and, 80
- Beta, (β_1), receptors, 48, 49f, 79, 79f**
 - in central nervous system, 198, 199f
 - in heart, 80
 - sympathomimetic effects and, 80
 - sympathomimetic effects and, 80
- Beta, (β_2), receptors, 48, 49f, 79, 79f**
 - blood pressure and, 81
 - in central nervous system, 198, 199f
 - in heart, 80
 - sympathomimetic effects and, 80
 - sympathomimetic effects and, 80
- Betamethasone, for fetal lung maturation, 345**
- Betaxolol, for glaucoma, 92f**
- Bethanechol, 59, 64f, 552**
 - autonomic transmission affected by, 51f
 - clinical uses of, 62f
 - spectrum of action/pharmacokinetics of, 60f
- Bicalutamide, 350f**
- Bicarbonate**
 - as anionide, 521f
 - renal tubular reabsorption of, 145-146, 145f
- Bicarbonate diuretic, 147-148**
 - definition of, 144f
- Bigenity**
 - definition of, 119f
 - in digitalis toxicity, 123, 124f
- Biguanides, 362f, 363, 365f**
- Bile acid-binding resins, 315f, 316, 317f, 319f**
 - drug interactions and, 532f
 - size of action of, 316, 316f
- Bilharziasis (Schistosoma haematobium infection), drugs used in, 469f, 471f**
- Binding, drug-receptor, 1**
 - distribution affected by, 5
 - interactions based on, 53f
 - volume of distribution affected by, 22, 22f
- Binding affinity, 12, 12f**
- Binding sites, inert, 13**
 - definition of, 11f
- Bioaccumulation, definition of, 504f**
- Bioavailability, 4, 23, 24f**
 - definition of, 21f
- Biodisposition, definition of, 21f**
- Bioequivalence, definition of, 21f**
- Biomagnification, definition of, 504f**
- Bioretransformation, 33. *See also* Metabolism, drug**
 - rate of, determinants of, 33-36
- Biperiden, for parkinsonism, 70, 70f, 256f**

Bipolar disorders

- depression and, 269
- drugs used in, 263-264, 264f, 272f
- See also* Antidepressants; Lithium
- Birth control pill (oral contraceptives), 351f, 352-353**
 - antiandrogenic effects of, 356
 - beneficial effects of, 352
 - estrogens in, 350, 351f, 352
 - mechanism of action of, 351f, 352
 - other clinical uses of, 352
 - progestins in, 351f, 352
 - toxicity of, 352-353
- Bisphosphonates, 371**
- Bisidionol, 469f, 471**
- Black widow spider**
 - autonomic transmission affected by venom (alpha-latrotoxin) of, 51f
 - passive immunization (for black widow spider antivenom), 539f
- Blackwater fever, 461**
- Bladder**
 - autonomic control of, 50f
 - direct-acting cholinomimetics affecting, 61f
 - ganglion-blocking drugs affecting, 72f
 - muscarinic antagonists affecting, 70f
 - clinical uses and, 70f, 71f
 - sympathomimetics affecting, 80
- Bladder spasms, postoperative, antimuscarinic drugs for management of, 71**
- Bleach (sodium hypochlorite), antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442f**
- Bleeding**
 - aspirin and, 323
 - drugs used in control of, 304, 305f, 310, 310f
 - obstetric, ergot alkaloids in control of, 163
- Bleomycin, 481f, 483, 480f**
 - cancer cell cycle kinetics and, 478f
 - toxicity of, 483, 483f
- Blood, physical volume of, 5f**
- Blood alcohol levels, driving ability and, 214**
- Blood cell deficiencies, anemias caused by, 29f**
- Blood flow**
 - drug clearance affected by, 22-23
 - drug distribution affected by, 4
 - inhalant anesthetics affecting, 232
- Blood fluke (Schistosoma) infections, drugs used in, 469f, 471f**
- Blood loss, iron deficiency and, 29f**
- Blood pressure**
 - adrenergic receptors affecting, 81
 - alpha-blockers affecting, 89-90, 89f
 - autonomic control of, 52, 53f

- calcium channel-blocking drugs affecting, 114
cardiac oxygen requirement and, 110
direct-acting cholinomimetics affecting, 61-62
high. *See also* Hypertension drugs used in, 98-108, 99f, 105f.
See also Antihypertensive drugs
myofascial spasm affecting, 222
sympathomimetics affecting, 80-81, 81f
Blood schizonticides, for malaria, 460
Blood vessels. *See also* Cardiovascular system; Vasoconstriction; Vasodilators
alpha-blockers affecting, 89-90, 89f
autonomic control of, 50c
calcium channel-blocking drugs affecting, 113
cocaine affecting, 290
direct-acting cholinomimetics affecting, 61-62, 61f
ergot alkaloids affecting, 162, 162f
toxicity and, 163
ethanol affecting, 214, 215
ganglion-blocking drugs affecting, 72
inhaled anesthetics affecting, 232
muscarinic antagonists affecting, 70r
nitrates affecting, 112
nitric oxide affecting, 62, 181
sympathomimetics affecting, 80
bNOS, 181
BNP (brain natriuretic peptide), 169
Bone. *See also* Bone mineral homeostasis
parathyroid hormone affecting, 369, 370f, 370r
teracrycline affecting, 38E
vitamin D affecting, 369-370, 370f, 370r
Bone marrow
chloramphenicol affecting, 287
zidovudine affecting, 430
Bone mineral homeostasis, 368-373, 369f
endogenous substances in regulation of, 369-370, 370f, 370r, 371r
exogenous agents affecting, 371
Borax, toxicity of, 544r
Botanical insecticides, 506-507
Botanical medicinals, 542-549
interactions of with other drugs, 534, 534r
Botulinum toxin, 552
acetylcholine release affected by, 46f, 47, 51r
for chronic spasm, 247, 248r
Botulism, 520
passive immunization for (ABE polyvalent antitoxin), 535r
BPH (benign prostatic hyperplasia)/prostate hypertrophy
finasteride for, 351r, 356
saw palmetto for, 546
Brodynin, 168r
Brain. *See also* Central nervous system
acetylcholine receptors in, 198, 199r
ergot alkaloids affecting, 162, 162-163
Brain natriuretic peptide (BNP), 169
breakthrough bleeding, oral contraceptive use and, 353
Breast cancer
anticancer drugs for, 481, 483-485
combination therapy, 485
tamoxifen, 351r, 353, 481r, 484, 485
oral contraceptive use and, 353
Breathing evaluation/support, in poisoning management, 518
Brevium, 134r, 137
clinical uses/toxicity of, 137-138
mechanism and effects of, 137
lirazepam, 134r
for glaucoma, 52, 92r
Brimonidine, for glaucoma, 148
British anti-Lewisite (BAL)/dimercaprol/2,3-dimercaptopropanol, 511-512, 521r
Bromocriptine, 83r, 162, 162f, 164r, 254, 256r, 332, 334r, 552
clinical uses of, 163, 254
effects of, 162-163, 163r, 254
for hyperprolactinemia, 332, 334r
mechanism of action of, 254
for parkinsonism, 254, 256r
toxicity of, 254
Bronch
direct-acting cholinomimetics affecting, 61r
ganglion-blocking drugs affecting, 72r
muscarinic antagonists affecting, 70r
clinical uses and, 70r, 71r, 187
sympathomimetics affecting, 80
clinical uses and, 82, 82r
Bronchial hyperreactivity
in asthma, 184
demonstration of, 184r
Bronchioles, autonomic control of, 50
Bronchoconstrictors/bronchodilators
See also Bronchodilators
in asthma, 184, 185f
beta-selective agonists for, 82
chromolyne/neocromil for, 188
histamine causing, 158
isoproterenol for, 187
Bronchodilators, 184-194, 185f, 190r
See also specific type and agent
leukotriene antagonists, 177, 184, 185f, 186f, 189-190, 190r
methyloxanthines, 184, 185f, 186f, 187, 190r
muscarinic antagonists, 70r, 71r, 184, 185f, 186f, 187-188, 190r
sympathomimetics/beta agonists, 80, 82, 184, 185-186, 185f, 186f, 190r
Geoth dilution susceptibility testing, 448
Brugia malayi, drugs used in, 469r
Buccal route of drug administration, 4
Budesonide, for asthma, 189, 345
Bumetanide, 148, 151r
Bupivacaine, 241r, 552
pharmacokinetics of, 287
Buprenorphine, 283r
analgesic activity of, 282, 283r
clinical uses of, 282
for opioid withdrawal, 286
pharmacokinetics of, 276
Bupropion, 270, 274r
classification/pharmacokinetics of, 270
clinical uses of, 272
mechanism of action of, 271r
toxicity of, 272
Burkitt's lymphoma, anticancer drugs for, 481r
Burn wound infections, sulfonamides for, 404
Burrage (burrage), toxicity of, 544r
Busserelin, 332
Buspirone, 204, 205f, 208r, 557
clinical uses of, 207
dependence liability of, 207
mechanism of action of, 206
Busulfan, 478, 479, 486f
Buspirone, 283r
analgesic activity of, 282, 283r
receptors affected by, 282
Buxatam, 90, 93r
Butyrophenones, 260, 264r. *See also* Antipsychotic drugs
parkinsonism caused by, 253
Butyrylcholinesterase (plasma cholinesterase)
in ester hydrolysis, genetic factor affecting, 34
in succinylcholine metabolism, 34, 246
Bypass grafting, coronary artery (CABG), 115
BZ receptors, 205, 205f
in zolpidem and zaleplon mechanism of action, 206
C-peptide, 346
Cimetidine, 332, 334r
CABG (coronary artery bypass grafting), 115
CAF regimen, 481r
Caffeine, 187, 190r
abuse of, 290, 292r

- Calcifediol (25-hydroxyvitamin D₃). 369, 371f
- Calcineurin. 495
- Calcipotriene (calcipotriol). 371f
- Calcium
- in bone mineral homeostasis. 370, 370f
 - for osteoporosis. 370
 - Calcitonin gene-related peptide (CGRP). 168f, 170
 - Calcimol (1,25-dihydroxyvitamin D₃). 369, 371f
- Calcium
- in acetylcholine release. 46f, 47
 - alpha₁ receptor effects and. 79-80
 - local anesthetic activity affected by. 240
 - in muscarinic mechanism of action. 60
 - renal tubular reabsorption of. 146, 146f, 147f
- Calcium channel-blocking drugs.
- 113-114, 115f, 138
 - for angina. 113-114, 115f
 - as antiarrhythmics (class IV). 134f, 138, 138f
 - classification of. 113
 - clinical uses of. 114, 130
 - effects of. 113-114, 114f, 138, 138f
 - for hypertension. 103
 - mechanism of action of. 113, 138, 138f
 - pharmacokinetics of. 113
 - toxicity of. 114, 138
- Calcium channels
- alpha₁ receptor effects and. 79-80
 - anesthetic drugs affecting. 22f
- Calcium current (I_{Ca}). 132-133, 133f
- cAMP
- in beta agonist mechanism of action. 186, 186f
 - in central nervous system drug action. 195
- Cancer. ethanol use and. 215
- Cancer cell cycle kinetics. anticancer drugs and. 477-478, 478f
- Cancer chemotherapy. 476-490, 477f, 481f, 486f. See also specific agent
- alkylating agents in. 476-479, 486f
 - antibiotics in. 482-483, 486f
 - antineoplastic agents in. 480-482, 480f, 481f, 486f
 - cell cycle kinetics and. 477-478, 478f
 - combinations of agents in. 484-485, 485f
 - decreased accumulation of. in cancer chemotherapy resistance. 478
 - definitions of terms associated with. 477f
 - drug resistance and. 477-478
 - hormonal agents in. 483-484, 486f
 - inactivation of agents in. in cancer chemotherapy resistance. 478
 - megakaryocyte growth factor therapy and. 300
 - muscle relaxants used in. 484
 - myeloid growth factor therapy and. 300
 - plant alkaloids in. 482, 486f
 - pulse therapy and. 485
 - recruitment and. 385-386
 - rescue therapy and. 486
 - strategies in. 484-486
 - synchrotron and. 385-386
 - toxicity of agents used in. combination therapy and. 485f
- Candesartan. 103
- Candidiasis
- drugs used in. 422
 - tricyclic therapy and. 388
- Cannabidiol (CBD). 29f
- Cannabimimetic (CBM). 29f
- Capreomycin. for tuberculosis. 413, 414f
- Captopril. 103, 105f, 169, 552
- adverse effects of. 100f
 - compensatory responses to. 100f
 - for congestive heart failure. 125f
 - for hypertension. 103, 105f
- Carbachol. 59, 64f
- for glaucoma. 62f, 92f
 - spectrum of action/pharmacokinetics of. 60f
- Carbamates. 63, 64f, 208f, 506. See also specific agent
- anticholinergic action of. 320
 - as insecticides. 506
 - mechanism of action of. 63, 506
 - as sedative-hypnotics. 204, 208f
 - toxicity of. 208, 506, 519f
- Carbamazepine. 220, 222f, 223f, 264f, 552
- for bipolar disorder. 264f, 264f
 - clinical uses of. 222
 - drug interactions and. 532f
 - metabolic clearance/enzyme induction and. 533
 - mechanism of action of. 221
 - pharmacokinetics of. 221
 - teratogenicity of. 222
 - toxicity of. 223f
- Carbapenems. 376-379, 380f
- Carbonyl. 63, 64f, 506
- Carbenicillin. 380f
- Carbidopa. with levodopa. 253, 256f
- Carbohydrate metabolism
- in parasites. vitamin transporter affecting. 458
 - protease inhibitors affecting. 433
- Carbon monoxide (CO). 505
- Carbon monoxide poisoning. 505, 530f
- oxygen therapy for. 505, 521f
- Carbon tetrachloride. 506
- Carbonic anhydrase. in bicarbonate reabsorption. 145f, 146
- Carbonic anhydrase inhibitors.
- 147-148, 151f
 - clinical uses of. 148
 - effects of. 147-148
 - potassium "wasting" caused by. 148, 148f
 - reabsorption in proximal convoluted tubule affected by. 146, 147f
 - toxicity of. 148
- Carboplatin. 479, 486f
- Carboxylic acids. 223f
- Carcinogenesis. drug testing for identification of. 41
- Carcinoid
- definition of. 157f
 - methysergide for. 163
 - serotonin antagonists for. 162
- Cardenolides. definition of. 119f
- Cardiac action potential. 131f, 132-133, 133f
- class I antiarrhythmics affecting. 134-135, 135f
 - class III antiarrhythmics affecting. 137, 137f
 - conduction of. 130-131, 131f
- Cardiac conduction. 130-131, 131f
- abnormal
 - arrhythmias caused by. 131
 - definition of. 130f
 - class I antiarrhythmics affecting. 134-135, 135f
- Cardiac contractility
- calcium channel-blocking drugs affecting. 113
 - cardiac glycosides affecting. 122-123
 - cardiac oxygen requirement and. 111
 - in congestive heart failure. 120
- Cardiac failure (congestive heart failure). 119-129
- definition of. 119f
 - drugs used in. 119-129, 120f, 125f
 - angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. 120, 125, 125f
 - atrial natriuretic peptide. 169
 - beta agonists. 82, 120, 125
 - beta-blockers. 91, 92f, 120, 125, 125f
 - cardiac glycosides. 121-124, 122f, 122f, 123f, 124f, 125f
 - diuretics. 120, 124-125, 125f, 149
 - phosphodiesterase inhibitors. 120, 125
 - sympathomimetics. 82, 82f
 - vasodilators. 120, 125, 125f
 - pathophysiology of. 120, 121f
 - therapeutic strategies in. 120
- Cardiac glycosides. 120, 121-124, 125f
- for arrhythmias. 139
 - cardiac effects of. 122-123, 123f, 124f

- clinical uses of, 123
for congestive heart failure, 120,
121-124
drug interactions and, 125
electrical effects of, 123, 123r, 124r
mechanical effects of, 122-123
mechanism of action of, 121-122,
122r
pharmacokinetics of, 121, 122r
structure of, 123
toxicity of, 125-124, 124r
Cardiac output, decreased
compensatory responses to, 126,
127
in congestive heart failure, 120
elimination/clearance affected by,
dosage adjustments and,
25-26
Cardiac oxygen requirement, determi-
nants of, 110-111, 111r
Cardiac toxicity
of cocaine, 290
of doxorubicin and daunorubicin,
483
Cardiomegaly, in congestive heart
failure, 120
Cardiomyopathy, hypertrophic, beta-
blockers for, 92r
Cardiovascular system
alpha-blockers affecting, 89-90, 89r
anidepressants affecting, 272
autonomic control of, 53r
bromocriptine toxicity and, 254
calcium channel-blocking drugs af-
fecting, 113
cocaine affecting, 290
direct-acting cholinomimetics af-
fecting, 61r
ergot alkaloid toxicity and, 254
ethanol affecting, 215
ganglion-blocking drugs affecting,
72r
inhaled anesthetics affecting, 232
levodopa toxicity and, 254
local anesthetic toxicity and, 240
muscarinic antagonists affecting,
69-70, 70r
toxicity and, 71
nitroates affecting, 112
pergolide toxicity and, 254
sympathomimetics affecting,
80-81, 81r
clinical uses and, 82, 82r
thyroid hormones affecting, 338r
Caries (dental), fluoride in prevention
of, 371
Carbamazepine (CBZ), 470, 479, 486r
Carotid sinus-resensitizing (barorecep-
tor-resensitizing) agents, for
hypertension, 99, 105r
Carrier transport, 2
Carotidol, for glaucoma, 92r
Carvedilol, 90, 91r, 93r, 143r, 552
clinical uses of, 91, 92r
for congestive heart failure, 125,
125r
Casabiolism, glucocorticoids causing,
344
Catechol-O-methyltransferase
(COMT)
blockade of
autonomic activity and, 78
for parkinsonism, 253, 255, 256r
in catecholamine metabolism, 47, 79
Catecholamine reuptake pump, 102
definition of, 98r
Catecholamine vesicle pump, defini-
tion of, 98r
Catecholamines, 46f, 47-48. *See also*
Dopamine; Epinephrine;
Norepinephrine
chemistry of, 75
clinical uses of, 82r
definition of, 78r
effects of, 80-81, 81r
pharmacokinetics of, 79, 82r
sympathomimetic mode of action
and, 78
sources of, 83
Cathartics, in poisoning management,
520
Cation toxicity, penicillins causing, 377
Cationic surfactants, anesthetic/dis-
infectant properties of, 442,
442r
Cavities (dental), fluoride in preven-
tion of, 371
CBD (cannabidiol), 291
CBN (cannabinol), 291
CCNS (cell cycle-nonspecific) drug,
477, 478r
definition of, 477r
CCNU (lomustine), 478, 479, 486r
CCS (cell cycle-specific) drug, 477,
478r
definition of, 477r
CCT (cortical collecting tubule),
transport mechanisms of,
146, 147r
CD4, 492
CD8, 492
CDs (clusters of differentiation), 492
definition of, 491r
Celecoxib, 378, 380r
Cefamandole, 380r
Cefazolin, 377-378, 380r, 552
Cefepime, 378
Ceftriaxone, 378
for gonorrhea prophylaxis, 451r
Cefuroxime, 378, 380r
chemokines of, 37r
Ceftriaxone, 378, 380r
Cefuroxime, 378, 380r
Cefuroxime, 378, 380r, 552
Cefazidime, 370, 380r
Cefixime, 378
Ceftriaxone, 378, 380r, 552
for gonorrhea prophylaxis, 451r
pharmacokinetics of, 377
Cefuroxime, 378
Celecoxib, 177, 177r, 323, 327r, 552
toxicity of, 324
Cell adhesion, nitric oxide affecting,
182
Cell cycle kinetics, anticancer drugs
and, 477-478, 478r
Cell cycle-nonspecific (CCNS) drug,
477, 478r
definition of, 477r
Cell cycle-specific (CCS) drug, 477,
478r
definition of, 477r
Cell-mediated immunity, 492, 493r
Cell wall synthesis inhibitors,
374-384, 375r, 384r. *See also* Cephalosporins; Peni-
cillins
mechanism of action of, 375-376,
376r, 377r
Central nervous system (CNS)
depression of
additive
with opioids, 282
with sedative-hypnotics,
208
ethanol causing, 214
treatment of, 215
opioids causing, 251
direct-acting cholinomimetics af-
fecting, 61r
drugs acting in, 195-203
definitions of terms associated
with, 195r
diffuse systems and, 196
hierarchical systems and,
197-198
ion channel types and, 196-197,
196r
ion current types and, 196-197
receptor-channel coupling types
and, 196
sites and mechanisms of action
of, 197, 197r
targets of, 195-197, 196r
ergot alkaloids affecting, 162,
162-163, 162r
toxicity and, 163
ethanol affecting
acute effects, 214
chronic effects, 214
ganglion-blocking drugs affecting,
72r
glucocorticoids affecting, 344
inhaled anesthetics affecting, 232
local anesthetic toxicity and, 240
muscarinic antagonists affecting,
69, 70r
clinical uses and, 70, 70r
toxicity and, 71
sympathomimetics affecting, 80r
clinical uses and, 81-82, 82r
sympathoplegics affecting, hyper-
tension management and,
100r
thyroid hormones affecting, 338r
transmitters at central synapses
and, 194-200, 199r
Cephalexin, 377-378, 380r

- Cephalosporins, 375f, 377–378, 380;
aldehyde dehydrogenase affected
by, 374
bacterial cell wall synthesis inhibited
by, 374–375, 377
classification of, 377
clinical uses of, 377–378
drug interactions and, 372
mechanisms of action of, 377
pharmacokinetics of, 377
resistance to, 377
- Cephapirin, 380f
- Cephadrine, 380f
- Cervistatin, 317, 319f
- Cervix, ripening; prostaglandins for,
176
- Cestode (tapeworm) infections, drugs
used in, 469f, 472
- Cetirizine, 159, 164f
- Cetylpyridinium chloride,
antiseptic/disinfectant prop-
erties of, 442, 442f
- Cevimeline
clinical uses of, 62f
spectrum of action/pharmacokinetics
of, 60f
- cGMP
in nitrate mechanism of action, 112
sildenafil interaction and, 113
in nitric oxide mechanism of ac-
tion, 181
- CGRP (calcitonin gene-related pep-
tide), 168f, 170
- Chaparral, toxicity of, 544f
- Charcoal, activated, in poisoning
management, 520
- Chelators, 511–512
definition of, 511f
- Chemical antagonists, 14
definition of, 11f
- Chemoprophylaxis, antimicrobial,
450–451, 451f
definition of, 447f
- Chemoreceptor trigger zone, opioids
activating, 281
- Chemotherapy, cancer, 476–490. *See*
also Cancer chemotherapy
- Chenodiol, 52f
- Chloral hydrate, 208f
in "date rape," 289
metabolism/excretion of, 205
toxicity of, 208f
- Chloramphenicol, 478
in cancer chemotherapy, 486f
- Chloramphenicol, 386–387, 389f, 552;
antimicrobial activity of, 386
classification/pharmacokinetics of,
386
clinical uses of, 386–387
mechanisms of action of, 385–386,
386f
toxicity of, 387
- Chlordiazepoxide, 208f
clinical uses of, 207
for sedative-hypnotic withdrawal,
289
- Chlorhexidine, antiseptic/disinfectant
properties of, 442, 442f
- Chloride, renal tubular reabsorption
of, 146, 146f, 147f
- Chloride ion channel, in barbiturate
mechanism of action, 206
- Chloride ion channel-GABA_A receptor
complex, in benzodi-
azepine mechanism of ac-
tion, 205–206, 205f
antiseizure effects and, 221
- Chlorinated hydrocarbon insecticides,
506
- Chlorinated phenols, antiseptic/disin-
fectant properties of, 442,
442f
- Chlorine, in water purification, 441,
442f
- Chlone demand, 441
definition of, 439f
- Chloroform, 506
abuse of, 291, 292f
- Chloroprocaine, pharmacokinetics of,
239
- Chloroquine, 532–553
for amelioid, 462, 462f
for malaria, 460, 460–461, 460f,
552–553
- Chlorpheniramine, 159, 164f, 553
- Chlorpromazine, 260, 264f, 553
toxicity of, 262
- Chlorpropamide, 362f, 363, 363f
toxicity of, 363
- Cholecalciferol (vitamin D₃), 371f
- Cholesterol, lipoprotein transport of,
314, 314f
- Cholestyramine, 315f, 316, 317f,
319f, 553
- Choline ester, definition of, 59f
- Cholinergic, definition of, 44f
- Cholinergic crisis
definition of, 59f
edrophonium in diagnosis of, 63
- Cholinergic receptors (cholinergic
receptors), 48, 48f. *See also* spe-
cific type
definition of, 44f
drugs activating, 59–62, 64f. *See*
also Cholinomimetics
drugs blocking/inactivating, 68–72,
69f, 73f
- Cholinergic transmission, 46–47, 46f
drugs affecting, 47
- Cholinesterase
in ester hydrolysis, genetic factors
affecting, 34
in succinylcholine metabolism, 34,
246
genotypic variations and, 418f
- Cholinesterase inhibitors, 59, 63, 64f;
See also indirect-acting
cholinomimetics
antagonists of, 66, 72, 73f
atropine for poisoning with, 63,
506, 521f
as insecticides, 506
- for neuromuscular blockade rever-
sal, 246
toxicity of, 506, 519f
- Cholinesterase regenerators, 68, 69f,
72, 73f
definition of, 68f
- Cholinceptors (cholinergic recep-
tors), 48, 48f. *See also* spe-
cific type
definition of, 44f
drugs activating, 59–62, 64f. *See*
also Cholinomimetics
drugs blocking/inactivating, 68–72,
69f, 73f
- Cholinomimetic alkaloids, 59. *See*
also Cholinomimetics
- definition of, 59f
- Cholinomimetics, 58–67, 64f. *See*
also specific agent
classification/subgroups of, 58f,
59
direct-acting, 59–62, 64f
classification of, 60, 61f
clinical uses of, 62, 62f
definition of, 59f
mechanism of action of, 60–61, 61f
spectrum of action/pharmacoki-
netics of, 60f
tissue/organ effects of, 61–62, 61f
toxicity of, 62, 519f
for glucocorticoids, 92f
indirect-acting, 63, 64f
clinical uses of, 62, 63
definition of, 59f
as insecticides, 506
spectrum of action/pharmacoki-
netics of, 60f, 63
toxicity of, 506, 519f
- Chorea, Huntington's, 255
drug therapy of, 255
pathophysiology of, 253f, 255
- Choreoathetosis
antipsychotics causing, 262
levodopa causing, 254
- Chorionic gonadotropin, human
(hCG), 333, 334f
- Chronic obstructive pulmonary dis-
ease (COPD), antima-
lignant drugs for, 71, 187
- Chronic toxicity testing, in drug eval-
uation, 46f
- Chylomicronemia, 314, 315f
- Chylomicrons, definition of, 314f
- Cidofovir, 429f, 430, 434f
- Cisatracurium, with imipenem, 378–379
- Ciliary epithelium, autonomic control
of, 52–53, 54f
- Ciliary muscle
autonomic control of, 50f, 52, 54f
direct-acting cholinomimetics af-
fecting, 61f
- Cimetidine, 158f, 160, 164f, 553
drug interactions and, 532f
metabolic clearance/enzyme in-
duction and, 533
toxicity of, 160

- Cinchonism
quinidine causing, 135
quinine causing, 461
- Cinoxacin, 442f
- Ciprofloxacin, 405-406, 406f, 553
for tuberculosis, 413, 414f
- Circulation evaluation/support, in
poisoning management,
518
- Cirrhosis, ethanol abuse and, 214
- Cisapride, 526-527
- Cis-atracurium, 248f
- Cisplatin, 478, 479, 481f, 481f, 553
toxicity of, 479, 485f
- Citalopram, 274f
- Cisatromycin, 388-389, 389f
for *M. avium* complex (MAC) in-
fection treatment/propyl-
axis, 414, 414f
- Classic angina, 110. See also Angina
definition of, 109f
- Clavulanic acid, 375, 379, 380f
- Clearance (drug), 22-23, 23f
definition of, 21f
disease affecting, dosage adjust-
ment and, 25-26, 44f
interactions based on, 533
- Clindamycin, 383, 389f, 553
mechanisms of action of, 386, 386f
with pyrimethamine, for pneumo-
cystosis and toxoplasmosis,
464
- Clinical trials, in drug evaluation, 40f,
41
definition of, 39f
- Clofazimine, for leprosy, 411, 414,
414f
- Clozapine, 353, 356f, 553
mechanism of action of, 351f, 353
- Clozapine, 214f
clinical uses of, 272
- Clonazepam, 208f, 264f
antiseizure action of, 207, 220,
222, 223f
for bipolar disorder, 264, 264f
clinical uses of, 207, 222
- Clonidine, 83f, 105f, 553
adverse effects of, 100f
compensatory responses to, 100f
for hypertension, 100, 105f
for opioid withdrawal, 290
for sedative-hypnotic withdrawal,
289
vascular effects of, 86
- Clonorchis sinensis* (liver fluke) in-
fections, drugs used in, 47f
- Clopidogrel, 306f, 310f
- Clozapine, anesthetic action of,
223f
- Clozapine, 422, 422f
- Closing cascade, 304, 305f
definition of, 304f
- Closing (coagulation) disorders
deficiencies (bleeding disorders),
drugs used in, 304, 305f,
310, 310f
- Clozapine, 304, 305f, 310f
See also specific type
anticoagulants, 304, 305-306,
305f, 306f, 310f
antiplatelet drugs, 304, 305f,
307-308, 310f
thrombotic agents, 304, 305f,
308-309, 309f, 309f, 310f
Cloning factors, 310, 310f
coumarin anticoagulants affecting,
307
heparin affecting, 28f
Clotaxil, 28f
Clozapine, 260, 264f, 553
receptor blocking actions of, 261,
261f
toxicity of, 262, 262f, 263
- Cluster headaches, serotonin antago-
nists for, 161
- Clusters of differentiation (CDs),
492
definition of, 491f
- CMF regimen, 481f, 485
- CMV (cytomegalovirus) infection
drugs used in, 429f
cidofovir, 429f, 430f
foscarnet, 430f
mechanism of action of,
427f
foscarnet, 429, 429f, 434f
ganciclovir, 429, 429f, 434f
valacyclovir, 430f
passive immunization for (CMV
immune globulin), 539f
- eNOS, 181
definition of, 181f
- CNP (C-type natriuretic peptide), 169
- CNS (central nervous system)
depression of
additive
with opioids, 282
with sedative-hypnotics, 208f
ethanol causing, 214
treatment of, 215
opioids causing, 281
direct-acting cholinomimetics af-
fecting, 61f
- Drugs acting in, 195-283
definitions of terms associated
with, 195f
diffuse systems and, 196
hemispherical systems and,
197-198f
ion channel types and, 196-197,
196f
ion current types and, 196-197
receptor-channel coupling types
and, 196
sites and mechanisms of action
of, 197, 197f
targets of, 195-197, 196f
regioalkaloids affecting, 162,
162-163, 163f
toxicity and, 163
- Ethanol affecting
acute effects, 214
chronic effects, 214
ganglion-blocking drugs affecting,
72f
glucocorticoids affecting, 344
inhaled anesthetics affecting, 232
local anesthetic toxicity and, 240
muscarinic antagonists affecting,
69, 70f
clinical uses and, 70, 70f
toxicity and, 71f
sympathomimetics affecting, 80f
clinical uses and, 81-82, 82f
sympathoplegics affecting, hyper-
tension management and,
100f
thyroid hormones affecting, 338f
transmitters at central synapses
and, 195-200, 199f
- CO (carbon monoxide), 305
toxic syndrome caused by, 505,
520f
oxygen therapy for, 505, 521f
- Coagulation disorders
definitions of terms associated
with, 304f
drugs used in, 304-312, 305f, 310f
- Coagulation factors, 310, 310f
coumarin anticoagulants affecting,
307
heparin affecting, 28f
Cobalamin (vitamin B₁₂), 298, 301f
deficiency of, 297
definition of, 296f
- Cocaine, 83f, 241f, 553
abuse of, 290-291, 292f
autonomic transmission affected
by, 51f
clinical uses of, 82f
effects of, 290
as local anesthetic, 238-239, 241f
mode of action of, 78
overdose of, 289f, 290, 519f
pharmacokinetics of, 82f,
238-239f
toxicity of, 83, 240, 290, 519f
withdrawal from, 289f, 290-291f
- Cocci, drugs for infection caused
by, 450f
- Coarctation, 283f
anastomosis of, 282, 283f
effects of, 281f
- Cocaine
for gout, 226, 326f, 327f, 553
pharmacokinetics/clinical uses of,
326f
toxicity of, 326f
- Cold (common), echinacea for, 543
- Colestipol, 316, 317f, 319f
- Colitis
pseudomembranous, ampicillin
causing, 377f
ulcerative, sulfonamides for, 404f
- Collecting tubule, cortical, transport
mechanisms of, 140, 147f

- Colony-stimulating factors
 granulocyte (G-CSF/filgrastim),
 300, 310r, 494r
 definition of, 296r
 granulocyte-macrophage (GM-
 CSF/sargramostim), 300,
 301r, 494r
 definition of, 296r
 macrophagemonocyte (M-CSF),
 300, 494r
 Coltsfoot, toxicity of, 544r
 Coma, definition of, 204r
 Combination therapy
 with anticancer drugs, 484-485,
 485r
 antimicrobial, 450
 definition of, 447r
 with antiviral agents, 423
 for hyperlipidemias, 318
 for mycobacterial infection, 411
 with oral antidiabetic drugs, 364
 for tuberculosis, 411, 412
 Common cold, echinacea for, 543
 Competitive antagonists, 14, 15r
 definition of, 11r
 Competitive blocker, definition of, 88r
 Complex partial seizure
 definition of, 220r
 drugs used in, 222. *See also* Anti-
 seizure drugs
 Comprehensive Drug Abuse Prevention
 and Control Act, 42r
 COMT (catechol-O-methyltrans-
 ferase)
 blockade of
 autonomic activity and, 78
 for parkinsonism, 253, 255, 256r
 in catecholamine metabolism, 47, 79
 concentration-dependent killing ac-
 tion, antibacterial, 395, 449
 Concentration (drug)
 antimicrobial therapy and, 448
 effective, 21
 minimum (MEC), definition of,
 21r
 measurement of, 448
 plasma, clearance and, 22-23, 23r
 Conduction, cardiac, 130-131, 131r
 abnormal
 arrhythmias caused by, 131
 definition of, 130r
 Congenital adrenal hyperplasia, glo-
 cocorticoids for, 345
 Congestive heart failure, 119-129
 definition of, 119r
 drugs used in, 119-129, 120r, 125r
 angiotensin-converting enzyme
 (ACE) inhibitors, 120, 125,
 125r
 natriuretic peptide, 169
 beta₂ agonists, 82, 120, 125
 beta-blockers, 91, 92r, 120, 125,
 125r
 cardiac glycosides, 120,
 121-124, 122r, 122r, 123r,
 124r, 125r
 diuretics, 120, 124-125, 125r,
 149
 phosphodiesterase inhibitors,
 120, 125
 sympathomimetics, 82, 82r
 vasodilators, 120, 125, 125r
 pathophysiology of, 120, 121r
 therapeutic strategies in, 126
 Conjugated estrogens, 350, 350r
 Conjugation, in phase II drug
 metabolism, 33, 34r
 ω -Conotoxin, autonomic transmission
 affected by, 51r
 Conscious sedation, 229
 Constipation
 laxatives for, 527, 527r
 opioids causing, 281
 Contact dermatitis, aminoglycosides
 causing, 397
 Contraceptives
 hormonal, 352-353
 oral, 351r, 352-353
 antandrogenic effects of, 356
 beneficial effects of, 352
 estrogens in, 350, 351r, 352
 mechanism of action of, 351r, 352
 other clinical uses of, 352
 progestins in, 351r, 352
 toxicity of, 352-353
 of, 354r
 postcoital, 351r, 352
 Contractility, cardiac
 calcium channel-blocking drugs af-
 fecting, 113
 cardiac oxygen requirements and,
 111
 in congestive heart failure, 120
 Control, positive, definition of, 39r
 Controlled substance. *See also* Drug
 abuse
 definition of, 288r
 schedules of, 288, 288r
 COP regimen, 485
 viremia in, 482
 COPD (chronic obstructive pul-
 monary disease), antimus-
 carinic drugs for, 71, 137
 COP-D regimen, 485
 Copper poisoning, penicillamine for,
 512, 521r
 Coral snake antivenom, 539r
 Coronary angioplasty, percutaneous
 transluminal (PTCA), 115
 Coronary artery bypass grafting
 (CABG), 115
 Coronary artery thrombolysis, throm-
 bolytic agents for, 309
 Coronary vasodilator, definition of,
 109r
 Corrosives, poisoning with, manage-
 ment of, 519-520
 Cortical collecting tubule, transport
 mechanisms of, 146, 147r
 Corticosteroids, 343-349, 343r, 348r,
 346r. *See also* specific type
 antagonists of, 346, 346r
 for asthma, 181, 185r, 189, 190r, 345
 clinical uses of, 189, 345, 495
 effects of, 188r, 189, 343-344, 495
 as eicosanoid antagonists, 175r,
 176
 immunosuppressive action of, 344,
 494, 495
 site of, 495, 495r
 for infantile spasms, 222
 mechanism of action of, 189, 343,
 344r, 495
 pharmacokinetics of, 189
 rate of action of, 324
 toxicity of, 189, 345-346, 495
 Corticotropin, for infantile spasms,
 222
 Corticotropin-releasing hormone
 (CRH), 331r, 332
 Cortisol (hydrocortisone), 177r, 345,
 345r, 346r
 Corynetropin, 333, 334r
 Cotransmitters, 48
 Cough suppression, opioids for, 281,
 282, 283r
 Coughwort (coltsfoot), toxicity of,
 544r
 Coumarin anticoagulants, 307
 classification/properties of, 305, 306r
 Covalently bound inhibitor, definition
 of, 88r
 COX (cyclooxygenase)
 in eicosanoid synthesis, 175, 175r
 inhibition of, 175-176, 175r,
 176-177, 177r, 323
 COX-1, 175, 175r, 323
 inhibition of, 175r, 177, 323
 COX-2, 175, 175r, 323
 inhibition of
 by corticosteroids, 176
 by NSAIDs, 175r, 177, 323, 324
 COX-2 inhibitors, 175r, 177, 323,
 327r
 pharmacokinetics/clinical uses of,
 323
 toxicity of, 324
 C-peptide, 360
 "Crack" cocaine, abuse of, 290-291
 Creosote bush (chaparral), toxicity of,
 544r
 Crescendo (unstable) angina, 110. *See*
also Angina
 definition of, 109r
 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for,
 308
 CRH (corticotropin-releasing hor-
 mone), 331r, 332
 Cromolyn, 188-189, 190r
 for asthma, 184, 185r, 188-189,
 188r, 190r
 Cross-allergenicity
 with cephalosporins, 378
 with penicillins, 377
 with sulfonamides, 404
 Cross-tolerance
 with agonist-antagonist opioids,
 283
 definition of, 213r

- with ethanol, 214
with opioids, 281
with sedative-hypnotics, 207
Crystalline zinc (regular) insulin, 361, 361f, 382f
 extent/duration of action of, 362f
 CTLs (cytotoxic T lymphocytes), 492
 C-type natriuretic peptide (CNP), 169
 Cumareto larva magina, drugs used in, 469, 469f
Cyanide poisoning, 520x
 nitrates for, 113
Cyanocobalamin, 298, 301f
Cyclic ethers, as sedative-hypnotics, 204
Cyclizine, 159, 164f
 clinical uses of, 159
Cyclobenzaprine, 248, 248f
Cyclosporin, for malaria, 486f
Cyclooxygenase
 definition of, 174f
 in eicosanoid synthesis, 175, 175f
 inhibition of, 175-176, 175f, 176f-177, 177f
Cyclooxygenase inhibitors, 175-176, 175f, 176-177, 177f, 308, 310f
Cyclophosphamide, 73f
 clinical uses of, 70, 70f
Cyclophilin, 495
Cyclophosphamide, 478, 479, 481f, 486f, 496, 500f, 553
 immunosuppressive action of, 496, 500x
 site of, 495f, 496
 rescue therapy and, 479, 486
 toxicity of, 479, 485f, 496
Cycloplegia, definition of, 68f
Cycloserine, 379
 for tuberculosis, 413, 414f
Cyclospasm, definition of, 59f
Cyclosporine, 324f, 495-496, 500f, 553
 immunosuppressive action of, 495-496, 500f
 site of, 495-496, 495f
P-glycoprotein inhibitor administration and, 36
 pharmacokinetics/clinical uses of, 325, 496
 toxicity of, 324f, 496
CYP isozymes, definition of, 33f
CYP2D6, in desipramine metabolism, 432
CYP3A4
 in desipramine metabolism, 432
 drug interactions and, 533
 in nifedipine metabolism, 432
CYP3A4 inhibitors
 H₂ blocker interactions and, 159
 protease inhibitors as, 432
 tricyclic antidepressants as, 38f
Cyproheptadine, 161, 161f, 164f
 clinical uses of, 162
 as 5HT blocker, 161
 mechanisms/effects of, 161
Cyproterone, 355, 356f
Cystoceros, drugs used in, 469f
Cystosis
 antimuscarinic drugs for, 70f, 71
 antimuscarinic, cyclophosphamide causing, 479f
Cytarabine (cytosine arabinoside/Ara-C), 434, 480, 481, 481f, 486f, 500f
 mechanism of action of, 428f, 481
Cytotoxic P450 enzyme system
 in acetaminophen metabolism, 226
 activity and, 42f
 in barbiturate metabolism, 205
 drug interactions and, 533
 erythromycin and, 368
 heterocyclic antidepressant drugs and, 277
 SSRI drugs and, 273
 in efavirenz metabolism, 432
 in HMG-CoA reductase inhibitor metabolism, 317
 in nelfinavir metabolism, 433
 in phase I drug metabolism, 33, 34f
 drugs affecting, 35, 35f
 genetic factors affecting, 35
 in theophylline elimination, 167
 thiazolidinedione toxicity and, 363
Cytokines, 494f, 553
 in asthma, 184, 185f
 in cell-mediated immunity, 492
 definition of, 491f
Cytomegalovirus (CMV) infection
 drugs used in, 429f
 fomivirsen, 430
 mechanism of action of, 427f
 foscarnet, 429, 429f, 434f
 ganciclovir, 429, 429f, 434f
 valacyclovir, 430
 passive immunization for (CMV immune globulin), 539f
Cytosine arabinoside (cytarabine/Ara-C), 434, 480, 481, 486f, 500f
 mechanism of action of, 428f, 481
Cytotoxic agents, immunosuppressive action of, 500f
 site of, 495f
Cytotoxic T lymphocytes (CTLs), 492, 493f
2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid), 587
D cells (pancreatic), 359
D₁ receptors, 45, 49f, 79, 79f
 in central nervous system, 192, 199f
 in signaling, 16f
 sympathomimetic effects and, 30f
 D₂ receptors, 45, 79, 79f
 dopaminergic drugs affecting, 261, 261f
 dopaminergic drugs affecting, 254
 in central nervous system, 192, 199f
 ergot alkaloids affecting, 163
 antiparkinsonism action and, 254
 in parkinsonism, 253, 254
 sympathomimetic effects and, 80
D₄ receptors, in central nervous system, 198
D₅ receptors, in central nervous system, 198
Dacarbazine, 478, 479, 481f, 486f
Daclicumab, 497-498, 498f, 500f
Dactinomycin, 481f, 483, 486f, 500f
DADs (diazoglycerols)
 opioid receptor effects and, 79
 in central nervous system drug action, 186
 in nicotinic mechanism of action, 175
 in histamine mechanism of action, 198
 in lithium mechanism of action, 263, 264f
 in muscarinic mechanism of action, 69f
Daltiparin, 310f
Danazol, 306, 310f
Danzon, 354, 359f
Dantrolene, 247, 248f, 554
 for malignant hyperthermia, 232, 248, 248f
 mechanism of action of, 248
 toxicity of, 248
Dapsone (diaminodiphenylsulfone), 411, 413, 414f
 for malaria, 462
"Date rape," 289
benzodiazepines used in, 206, 289f
Datun (jimsonweed), toxicity of, 520f, 544f
Daunorubicin, 481f, 482-483, 486f
DCT (disas convoluted tubule), transport mechanisms of, 146, 147f
ddC (ddicyclothymine), 431, 434f
ddI (didanosine), 430-431, 434f, 554
DDT, 506
Deacylation, in phase I drug metabolism, 34f
Decamethium, in phase I drug metabolism, 33, 34f
Decomposition, oxidation of, genetic factors affecting, 35
Decongestants
 definition of, 78f
 sympathomimetics as, 82f
Decomposition, in poisoning management, 519-520
Deteroxamine, 512, 521f
 for iron poisoning, 298, 512, 513, 521f
Dehydroepiandrosterone (DHEA), 354, 543f, 546
Dehydrogenation, in phase I drug metabolism, 34f

- Delavirdine, 432, 434r
 Delirium tremens (DTs), 215
 Delta cells (pancreatic), 359
 Delta nerve fibers, local anesthetics affecting, 240r
 Delta (δ) receptors, 290
 activation of, 280–281, 281r
 Demeclocycline, 151, 151r, 389r
 clinical uses of, 387
 photosensitivity caused by, 388
 toxicity of, 151, 388
 Dementia, Alzheimer's, ginkgo for, 544
 Dental caries, fluoride in prevention of, 371
 Deoxycorticosterone, 346
 Deoxythymidylate (dTTP) synthesis cycle, 298, 299, 299r
 Dependence
 physiologic
 with agonist-antagonist opioids, 283
 definition of, 204r, 213r, 288r
 with ethanol, 214, 289
 with opioids, 281–282, 289
 with sedative-hypnotics, 207, 289
 etiology
 definition of, 204r, 213r, 288r
 with ethanol, 214
 with opioids, 281–282, 289
 with sedative-hypnotics, 207, 289
 Depolarizing blockade, definition of, 68r, 244r
 Depolarizing neuromuscular blocking drugs, 72, 245f, 246, 248r
See also Neuromuscular blocking drugs
 autonomic effects of, 247r
 mechanism of action of, 245f, 246, 248r
 pharmacokinetics of, 246
 Depression, 269
 drugs used in, 268–276, 269f, 274r
See also Antidepressants
 St. John's wort for, 546
 Dermatologic reactions
 amoxicillin causing, 254
 lithium causing, 264
 Dermatophytes, drugs used in, 422
 DES (diethylstilbestrol), 357, 356r
 in cancer chemotherapy, 484, 486r
 desensitization, definition of, 244r
 Desferal (deferrioxamine), 512, 521r
 for iron poisoning, 298, 512, 513, 521r
 Desflurane, 230, 231r, 234r
 elimination of, 231
 Designer drug, definition of, 288r
 Desipramine, 274r
 mechanism of action of, 270f, 271r
 Desmopressin, 151, 151r, 333, 334r, 554
 Desogestrel, 356r
 Detrusor muscle, direct-acting cholinergics affecting, 61r
 Devil's apple (jimsonweed), toxicity of, 520r, 544r
 Dexamethasone, 345, 345r, 346r, 554
 anesthetic action of, 527
 for asthma, 189
 Dexfenfluramine, 161
 Dextrazoxane, for rescue therapy with doxorubicin and daunorubicin, 483, 486
 Dextroamphetamine, abuse of, 290
 Dextromethorphan, 283r
 anesthetic action of, 282, 283r
 oxidation of, genetic factors affecting, 35
 Dextrose, for comatose patient, 518
 DFMO (α -difluoromethylornithine), antiparasitic action of, 456r, 457
 DFP, 64r
 DHEA (dehydroepiandrosterone), 354, 543r, 546
 DHFR (dihydrofolate reductase)
 in antiparasitic drug mechanism of action, 456r, 457–458
 in bacterial resistance to trimethoprim, 404
 in methotrexate mechanism of action, 480
 in trimethoprim mechanism of action, 404, 404r
 DHT (dihydrochastrol), 371r
 Diabetes insipidus
 definition of, 144r
 lithium causing, 151, 264
 salt restriction/diuretics in management of, 151
 pituitary
 antidiuretic hormone agonists for, 151
 definition of, 144r
 desmopressin for, 333
 Diabetes mellitus
 thiazide diuretic use and, 149
 treatment of, 364r
 drugs used in, 358–364, 360f, 361r
See also Insulin; Oral antidiabetic drugs
 type 1, 264
 type 2, 364
 Diacylglycerol (DAG)
 alpha₁ receptor effects and, 75
 in central nervous system drug action, 196
 in eicosanoid mechanism of action, 175
 in histamine mechanism of action, 158
 in lithium mechanism of action, 263, 264f
 in muscarinic mechanism of action, 60
 Dialysis
 antimicrobial elimination and, 449, 449r
 prostacyclin and, 176
 Diamine oxidase, in histamine metabolism, 158
 Diamines, for tuberculosis, 414r
 Diaminodiphenylsulfone (dapson), 411, 413, 414r
 for malaria, 462
 Diarrhea, drugs used in, 527
 antimuscarinic drugs, 71
 opioids, 281, 282, 283r
 Diastolic filling pressure (preload), cardiac oxygen requirement and, 110
 Diazepam, 208r, 554
 abuse of, 292r
 for anesthesia, 207
 antiepileptic action of, 207, 220, 222, 223r
 for chronic spasm, 247, 248, 248r
 clinical uses of, 207, 222
 metabolism/excretion of, 205
 for sedative-hypnotic withdrawal, 289
 for status epilepticus, 222
 toxicity of, 207, 208
 Diazoxide, 105r
 for hypertension, 103, 105r
 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), 507
 Dichlorvos, 63, 64r, 506
 toxicity of, 63, 506
 Dicyclomine, clinical uses of, 70r
 Didanosine (ddI), 430–431, 434r, 554
 Diet, *See also* Weight reduction
 for type 2 diabetes, 364
 Diethylcarbamazine, 466–470, 469r
 Diethylether, abuse of, 291
 Diethylstilbestrol (DES), 353, 356r
 in cancer chemotherapy, 484, 486r
 Difenoquin, 527
 Diffuse neuronal systems, 198
 definition of, 195r
 Diffusion
 aqueous, 2
 dopaminergic/norepinephrine action terminated by, 46f, 47
 lipid, 2
 α -Difluoromethylornithine (DFMO), antiparasitic action of, 456r, 457
 Digithin (digoxin antibodies/FAB fragments), for digitalis toxicity, 124, 521r
 Digitalis glycosides (cardiac glycosides), 120, 121–124, 123r
 for arrhythmias, 134
 cardiac effects of, 122–123, 123r, 124f
 clinical uses of, 123
 for congestive heart failure, 120, 121–124
 drug interactions and, 123
 electrical effects of, 123, 123r, 124f
 mechanical effects of, 122–123
 mechanism of action of, 121–122, 122f
 pharmacokinetics of, 121, 122r

- structure of, 121
toxicity of, 123, 125–124, 124/
antiarrhythmic drugs for, 124
phenytoin, 135
digoxin-specific Fab antibodies
for, 124, 521/
plants causing, 520/
Digitalis toxicity, 123, 125–124, 124/
antiarrhythmic drugs for, 124
phenytoin, 135
digoxin-specific Fab antibodies for,
124, 521/
plants causing, 520/
Digoxin, 121, 125
pharmacokinetics of, 122/
Digoxin, 121, 125, 554
for arrhythmias, 139
P-glycoprotein inhibitor adminis-
tration and, 36
pharmacokinetics of, 122/
counseling interactions and, 123,
135
Digoxin antibodies (FAB frag-
ments/Digibond), for digi-
talis toxicity, 124, 521/
Dihydrofolate reductase (DHFR)
in antiparasitic drug mechanism of
action, 456, 457–458
in bacterial resistance to trimetho-
prim, 404
in methotrexate mechanism of ac-
tion, 480
in trimethoprim mechanism of ac-
tion, 404, 404/
Dihydropteroyl synthase
in antiparasitic drug mechanism of
action, 456, 456/
in bacterial resistance to sulfon-
amides, 404
in sulfonamide mechanism of ac-
tion, 403, 404/
Dihydropyridines, 113. *See also* spe-
cific type
for angina, 113, 114
Dihydroxyacetone (DHT), 371/
Dihydrocortisone, 394
24,25-Dihydroxyvitamin D (secali-
cificol), 369, 371/
19-nor-1,25-Dihydroxyvitamin D₂
(paricalcitol), 371/
1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (calci-
triol), 369, 371/
Dilodopyrine (DIT), 337
Diloxamide, 462, 462, 554
Dinatrium, 113, 115
for angina, 113, 115/
for arrhythmias, 114, 130
effects of, 113–114, 135, 136/
for hypertension, 103
Diluting segment, definition of, 144/
Dimenhydrinate, clinical uses of, 159
Dimercaprol (2,3-dimercapto-
propanol/BAL [British an-
tithiolate]), 511–512, 521/
2,3-Dimercaptosuccinic acid
(DMSA/succimer), 512
2,5-Dimethoxy-4-methylam-
phetamine (DOM/STP),
abuse of, 290, 292/
Dimethylcysteine (penicillamine),
324r, 327r, 512, 521r, 560
as chelator, 512, 521/
mechanism of action of, 324
pharmacokinetics/clinical uses of,
325
toxicity of, 324r, 512
for Wilson's disease, 256, 256r,
512
Disproportion, 177/
clinical uses of, 196
Dioxins, 507
Diphenhydramine, 158r, 159, 164r, 554
clinical uses of, 159
toxicity/intoxications of, 159
Diphenoxylate, 283r, 527
clinical uses of, 282
Diphtheria, active immunization for,
539/
in children, 540/
Diphyllobothrium latum (fish tape-
worm) infection, drugs used
in, 469r, 472
Dipivefrin, for glaucoma, 82, 92/
Dipyridamole, 308, 310/
Direct-acting cholinomimetics,
59–62, 64/
classification of, 60, 61/
clinical uses of, 62, 62/
definition of, 59/
mechanism of action of, 60–61, 61/
spectrum of action/pharmacokinetic
uses of, 60/
tissue/organ effects of, 61–62, 61/
toxicity of, 62, 519/
Direct agonist, definition of, 78/
Disease-modifying/slow-acting an-
ti-rheumatic drugs
(DMARDs/SAARDs),
324–325, 324r, 327/
Disinfectants, 441–442, 442/
definition of, 439/
Disinhibition, as anesthesia stage, 229
Disk diffusion susceptibility testing,
445
Disodium cromoglycate (cromolyn),
188–189
for asthma, 184, 185/
188–189,
188r, 190/
Disopyramide, 134–135, 134/
clinical uses/toxicity of, 135–136/
mechanism of action of, 134–135,
135/
Dissociative anesthesia, 235, 234/
Distal convoluted tubule, transport
mechanisms of, 146, 147/
Distribution (drug), 4–5
apparent volume of, 2, 5, 21–22,
22/
definition of, 21/
interactions based on, 531
multicompartment, 6, 7/
single-compartment, 6
Disulfiram, 215
aldehyde dehydrogenase inhibitor/
by, 213/
214, 215, 216/
drug interactions and, 532/
metabolic clearance/enzyme in-
duction and, 533
DIT (dihydroxyvitamin), 337
Diuretics, alkaline, in poisoning man-
agement, 520
Diuretics, 143–156, 144/
151r. *See also* specific agent
adverse effects of, 100r
anidurazac histone agonists and
antagonists, 151, 151/
bicarbonate, 147–148
definition of, 144/
carbonic anhydrase inhibitors, 146,
147–148, 147/
148r, 151/
compensatory responses to, 99,
100r, 101/
for congestive heart failure, 120,
124–125, 125, 149/
desmopressin, 151
for glaucoma, 92/
for hypertension, 99, 149
loop, 146, 148–149, 148r, 151r
for congestive heart failure, 120,
124
for hypertension, 99, 149
mechanisms of action of,
146–147/
osmotic, 150, 151/
potassium-sparing, 146, 148r,
149–150, 151/
definition of, 144/
potassium “wasting” caused by,
148, 148r, 149
renal transport mechanisms and,
144–146, 145/
146r, 147/
subgroups of, 144/
146–147/
thiazide, 146, 148r, 149, 151/
for congestive heart failure,
124–125, 149
drug interactions and, 533/
for hypertension, 99, 149
uricosuric, definition of, 144/
DMSA (2,3-dimercaptosuccinic
acid/succimer), 512
DNA repair, increased, in cancer
chemotherapy resistance,
478
DNA synthesis, bacterial, fluoro-
quinolones affecting, 405
Dobutamine, 83/
clinical uses of, 82/
for congestive heart failure, 125,
125r
Dofetilene, 482, 486r
Dofetilene, 134r, 137
clinical uses/toxicity of, 136/
mechanism and effects of, 137,
137/
Dog tapeworm (*Echinococcus canini-*
formis) infection (hydatid
disease), drugs used in,
469r, 472

- Dolasetron, 161, 164r
 antiemetic action of, 527
 mechanism/effects of, 161
 toxicity of, 162
- DOM, abuse of, 290, 292r
 Dominant lethal test, of mutagenicity, 40
- Dong quai, drug interactions and, 534r
- L-Dopa (levodopa), 253–254, 256r, 557
- Dopamine, 46f, 47–48, 83r, 198, 199r, 554
 in central nervous system, 198, 199r
 chemistry of, 79
 clinical uses of, 82r
 for congestive heart failure, 125
 in Huntington's disease, 253f, 255
 in parkinsonism, 252–253, 253f
 pharmacokinetics of, 79, 82r
 protein inhibiting effects of, 331r, 332
 receptors for, 48, 49r, 79, 79r
 antipsychotics drugs affecting, 261, 261r
 bromocriptine affecting, 162–163, 163r, 254
 in central nervous system, 198, 199r
 ergot alkaloids affecting, 163r, 254
 pergolide affecting, 254
 in schizophrenia, 260, 261
 in signaling, 16r
 sympathomimetic effects and, 80
 schizophrenia and, 260
 spectrum of action of, 79
 vascular effects of, 80
- Dopamine agonists, for parkinsonism, 254, 256r
- Dopamine hypothesis, 260
- Dopaminergic, definition of, 44r
- Dorsal root, local anesthetics affecting, 340r
- Dorzolamide, 151r
 for glaucoma, 92r, 148
- Dosage adjustments, in disease states, 25–26, 44r
- Dosage regimens, 24–25
- Dose-response curves, 12, 12f
 graded, 12, 12f
 definition of, 11
 quantal, 12, 13f
 definition of, 11r
- Double-blind study, definition of, 39r
- Double product
 calcium channel-blocking drugs affecting, 114
 cardiac oxygen requirement and, 110
 definition of, 109r
- Doxacurium, pharmacokinetics of, 245
- Doxazosin, 93r
- Doxepin, 274r
 mechanism of action of, 271r
- Doxercalciferol (1 α -hydroxycyclohexyl D₃), 371r
- Doxorubicin, 481r, 482–483, 486r, 554
 rescue therapy with, 483, 486
 toxicity of, 483, 485r
- Doxycycline, 389r, 554
 clinical uses of, 387
 pharmacokinetics of, 387
- Doxylamine, 159, 164r
 toxicity/interactions of, 159
- Driving ability, blood alcohol levels and, 214
- Dronabinol, 291, 292r, 527
- Drug abuse, 287–295, 292r. *See also specific agent/group*
 definitions associated with, 288r
 Drug holidays, with levodopa therapy, 253
- Drug interactions, 530–537, 532–533r. *See also specific agents*
 definitions of terms related to, 531r
 herbal medications and, 534, 534r
 pharmacodynamic, 531r, 533–534
 pharmacokinetic, 531–533, 531r
- Drug Price Competition and Patent Restoration Act, 42r
- Drugs. *See also specific agent*
 absorption of, 3–4
 interactions based on, 531
 abuse of, 287–295, 292r
 definitions associated with, 288r
 allergic reactions to, 499
 animal testing of, 39–41, 40f
 definition of, 1r
 designer, definition of, 288r
 development/testing process of, 39–43, 43f
 distribution of, 4–5, 5r
 interactions based on, 531
 dosage adjustments and, 25–26
 dosage regimens for, 24–25
 elimination of, 5–6, 6f
 enhancement of, in poisoning management, 520
 without metabolism, 5
 evaluation of, 39–43, 43f
 legislation regulating, 41, 42r
 metabolism of, 5, 32–38
 genetic factors affecting, 34–35, 418r
 movement of in body, 2–3
 nature of, 1
 orphan, 41
 definition of, 39r
 receptors for. *See also Receptors*
 definition of, 1r, 11r
 safety of, therapeutic index/therapeutic window and, 14, 25, 26f
 terminating action of, by metabolism, 5
 DTaP vaccine, 540r
 dTMP synthesis cycle, 298, 299, 299r
 definition of, 296r
- DTs (delirium tremens), 215
- Ductus arteriosus, patent
 definition of, 174r
 indomethacin for closure of, 177
 PGE, maintaining, 176
- Dynorphins, 200, 279, 280
- Dysbetalipoproteinemia, familial, 315r
- Dyskinesias, drug-induced
 bromocriptine causing, 254
 levodopa causing, 254
 pergolide causing, 254
 therapy of, 255
- Dysmenorrhea
 definition of, 174r
 gonadal hormones in management of, 351r
- Dysphoria, opioids causing, 281
- Dysomnia, antipsychotics causing, 262
- Ebstein's malformation, lithium use during pregnancy and, 264r
- EBV (Epstein-Barr virus) infection, surveillance for, 430
- EC₅₀, 12, 12f. *See also Potency*
 definition of, 11r
 spare receptors and, 13, 13f
- ECG (electrocardiogram)
 in arrhythmias, 132f
 normal, 131f, 132f
- Echinacea (*Echinacea purpurea*), 543, 543r
- Echinococcus granulosus (dog tapeworm) infection (hydatid disease), drugs used in, 469r, 472
- Echtholophate, 63, 64r, 554
 clinical uses of, 62r, 63
 for glaucoma, 62r, 92r
 spectrum of action/pharmacokinetics of, 60r
- Ectotoxicology, definition of, 504r
- Ectasy, abuse of, 290
- Ectoparasites, drugs for infection caused by, 456r
- ED₅₀ (median effective dose), 12, 13f
- Edema
 angioneurotic, histamine in, 158
 lithium causing, 264
 loop diuretics for, 148–149
 pulmonary
 loop diuretics for, 148–149
 opioids for, 282
- Edetate (EDTA), 512, 521r
- EDRF (endothelium-derived relaxing factor)
 definition of, 50r, 181r
 vasodilation caused by, 61–62, 61r
- Edrophonium, 63, 64r, 354
 clinical uses of, 62r, 63
 spectrum of action/pharmacokinetics of, 60r
- EDTA (edetate), 512, 521r
- Efavirenz, 432, 434r, 554
- Effective drug concentration, 21
- Minimum (MEC), definition of, 21r

- Effective refractory period, 133, 133/
class I antiarrhythmics affecting,
134-135, 135/
class IV antiarrhythmics (calcium
channel blockers) affecting,
138, 138/
definition of, 130/
Effector cells/tissues, autonomic, defini-
tion of, 44/
Efferent:
 definition of, 112
Efficacy, 12, 12/
 assessment of, 112
 evaluation and regulation and, 39
Eicosanoid agonists, 174-176, 176/
 classification of, 174-175
 clinical uses of, 176
 effects of, 175-176, 176/
 mechanism of action of, 175
 synthesis of, 175, 175/
Eicosanoid antagonists, 176-177
Eicosanoids, 174-180
Eimeria, drugs for infection caused
 by, 456/
Ejaculation disorders, phenothiazines
 causing, 263
Electrocardiogram (ECG)
 in arrhythmias, 132/
 normal, 131/
 132/
Elmestran (drug), 5-6, 6/
 for anticonceptives, 449, 449/
 clearance and, 22-23, 23/
 disease affecting, dosage adjust-
 ment and, 25-26, 449
 enhancement of, in poisoning man-
 agement, 520
 excretion differentiated from, 5
 first-order, 5-6, 6/
 half-life, 5-6
 without metabolism, 5
 peroxisomal, definition of, 21/
 zero-order, 5-6
 of ethanol, 21/
E₅₀₁ (efficacy), 12, 12/
 definition of, 112
 evaluation and regulation and, 39
emb gene, ethambutol resistance and,
 412
Emesis
 drugs in management of, 527
 phenothiazines, 262, 527
 serotonin antagonists, 162
 opioids causing, 281
 in poisoning management, 515
Emetics
 for precesses, 462, 462/
 anticholinergic action of, 469/
Empiric (presumptive) antimicrobial
 therapy, 447, 448/
 definition of, 447/
Enalapril, 160/
 for congestive heart failure, 128/
Enalapril, 135/
 mechanism of action of, 135, 135/
End diabetic liver lesion, definition
 of, 119/
End organ damage, definition of, 58/
Endocarditis, antimicrobial resis-
 tance for, 451/
Endocrine pancreas, 359-360
Endocrine system
 antipsychotic drugs affecting, 263
 ethanol affecting, 214
Endotoxemia, 2
Endogenous depression, 299
 drugs used in, 272. *See also* An-
 tidepressants
Endometrial cancer, estrogen replace-
 ment therapy and, 351-352
Endometriosis
 definition of, 352
 gonadal hormones in management
 of, 351/
Endoperoxide, definition of, 175
Endorphins, 298, 298/
Endothelial, 166, 166/
Endothelial-derived relaxing factor
 (EDRF)
 definition of, 59, 181/
 vasodilation caused by, 61-62, 61/
 histamine and, 156
Enferane, 230, 231/
 cardiovascular effects of, 232
 toxicity of, 232
Enkephalins, 295, 295, 280
 as neurotransmitters, 48
Enkephalins, 295, 295/
 affecting, 370
EnO₂, 181
 definition of, 180/
Enoxaparin, 310, 554
ENS (enteric nervous system), 47
 alpha and beta receptors in, 47
 lirazapone, 250, 258, 554
Enteric nervous system, 47
 alpha and beta receptors in, 47
 Enterobacter vermicularis (psittaci)
 infection, 480-480/
 drugs used in, 469/
Envenomation, snake, 527
Environmental pollutants/toxicology,
 407
 definition of, 504/
Enzyme induction, 35, 35/
 acetaminophen toxicity and, 36
 cyclophosphamide metabolism, 407
 definition of, 33/
 ethanol causing, 214
Enzyme inhibitors, immunosuppres-
 sive action of, 500/
 site of, 495/
Epilepsy
 classification of, 230-230/
 epileptogenicity, 230-230/
 definition of, 230/
 calves, definition of, 456/
 Epileptophilic, characteristics causing,
 534
 Spontaneous (idiopathic), 543, 543/
 drug interactions and, 544, 544/
 toxicity of, 544, 545
Epidemic, 83, 554
 clinical uses of, 52, 87
 for incontinence, 62, 63
 neuraminidase, 554
 disorders (not of administration), 554
 definition of, 247/
 drugs used in, 250-250, 250/
 ethanol causing, 214
Epinephrine, 64, 551
 beta-receptor regulation of, 50, 50/
 for anaphylaxis, 61, 62/
 cardiovascular effects of, 61/
 chemically, 61
 clinical uses of, 61, 62, 62/
 for glaucoma, 52, 52/
 neuraminidase, 554
 selection of, 554, 554/
 Epinephrine reversal, 180, 180/
 definition of, 60/
 Epinephrine, 180, 180/
 clinical uses of, 176/
EPSP (excitatory postsynaptic poten-
 tial), 190-197
 definition of, 190/
Epsilon-Barr virus (EBV) infection,
 serum, 180-180/
Erythroid, 290, 290/
 definition of, 511/
Ergocalciferol (vitamin D₂), 371
Ergonovine, 162, 162/
 clinical uses of, 162
 effects of, 162, 163
Ergosterol, 180, 180/
 definition of, 180/
Ergot alkaloids, 158, 163-163, 162/
 164, 555
 classification of, 162, 162/
 clinical uses of, 163
 effects of, 162-163, 163/
 as 5-HT₂ receptor partial agonists,
 161, 161, 163
 for parkinsonism, 162, 25/
 toxicity of, 163
Ergotamine, 162, 162/
 clinical uses of, 163
 effects of, 162, 163
Erosion ("St. Anthony's Fire"), 162,
 162/
 definition of, 157/
ERP (effective refractory period),
 130, 130/
 class I antiarrhythmics affecting,
 134-135, 135/
 class IV antiarrhythmics (calcium
 channel blockers) affecting,
 138, 138/
 definition of, 130/
 Erythrocytotoxicity, thrombocytopenia caus-
 ing, 237/
 Erythrocytopenia, 380-380, 580, 552
 drug interactions and, 530/
 metabolic (not of enzyme) in-
 teractions and, 545

- Erythropoietin, 300, 301r
 Ertacel, 90, 91r, 93r, 134r, 143r
 as anesthetic, 521r
 for arrhythmias, 134r, 136r
 clinical uses of, 92r, 136r
 pharmacokinetics of, 91, 91r
 toxicity of, 136-137r
 Esophageal reflux (gastroesophageal reflux disease/GORD)
 H₂ blockers for, 160r
 proton pump inhibitors for, 526r
 Essential hypertension, definition of, 96r
 Essential tremor, drug therapy of, 245r
 Estazolam, clinical uses of, 207r
 Esters
 hydrolysis of in phase I drug metabolism, 34r
 genetic factors affecting, 34r
 local anesthetics, 238, 238r, 241r
 metabolism of, 239r
 toxicity of, 240r
 Estradiol, 350, 356r
 Estrone, 356r
 Estrogen receptors, selective modulators of (SERMs), 350, 353, 356r
 in bone mineral homeostasis, 370r
 Estrogens, 350-352, 350r, 356r
 clinical uses of, 350-351, 351r
 conjugated, 350, 356r
 effects of, 351, 352r
 inhibitors of synthesis of, 354r
 in oral contraceptives, 350, 351r, 352r
 for osteoporosis, 350-351, 351r, 370r
 toxicity of, 351-352r
 Estrone, 356r
 ET-1 receptor, 170r
 ET-2 receptor, 170r
 ET-3 receptor, 170r
 Etsarecept, 324r, 327r, 497, 500r, 555r
 immunosuppressive action of, 497, 500r
 size of, 495r, 497r
 mechanism of action of, 325, 497r
 pharmacokinetics/clinical uses of, 325, 497r
 toxicity of, 324r, 497r
 Ethacrynic acid, 148, 151r
 urosecreting action of, 148r
 Ethinon, 411, 412-413, 414r
 for *M. avium* complex (MAC) infections, 414, 414r
 Ethanol, 208r, 213-215, 442r, 555r
 abuse of, 288, 292r
 acute intoxication caused by, 289r, 519r
 definition of, 213r
 treatment of, 215r
 antimetabolic/diuretic properties of, 441, 442r
 drug interactions and, 532r
 metabolic clearance/enzyme induction and, 533r
 effects of
 acute, 214r
 chronic, 214-215r
 for ethylene glycol poisoning, 215r
 216r, 521r
 metabolism of, 213-214, 213r, 216r
 genetic deficiency and, 214, 418r
 for methanol intoxication, 215r, 216r, 521r
 pharmacokinetics of, 213-214, 213r
 gender affecting, 34, 214r
 withdrawal from, 214, 289, 289r
 definition of, 213r
 treatment of, 215r
 Ether, abuse of, 291, 292r
 Ethinyl estradiol, 350, 356r
 in cancer chemotherapy, 486r
 as suicide inhibitors, 36r
 Ethionamide, for tuberculosis, 413, 414r
 Ethnicity, antihypertensive therapy and, 104r
 Ethoximide, 220, 222, 223r, 555r
 clinical uses of, 222r
 mechanism of action of, 221r
 toxicity of, 223r
 Ethylene glycol, 215, 216r, 520r
 ethanol for poisoning with, 215, 216r, 521r
 Etidocaine, 241r
 Etidonate, 371r
 Etoposide, 481r, 482, 486r
 toxicity of, 482, 485r
 Ewing's sarcoma, anticancer drugs for, 481r
 Excitatory postsynaptic potential (EPSP), 196-197r
 definition of, 195r
 Excretion (drug)
 elimination differentiated from, 5r
 renal, acceleration of, 3, 3r
 Exocytosis, 2r
 Extracellular water, physical volume of, 5r
 Extrusion, 23-24, 25r
 definition of, 21r
 Extrapyramidal effects, of antipsychotics, 262r
 Extrinsic pathway of coagulation, 304r
 definition of, 304r
 Eye. *See also* Ophthalmology
 autonomic control of, 50r, 52-53, 54r
 direct-acting cholinomimetics affecting, 61r
 panglion-blocking drugs affecting, 72r
 muscarinic antagonists affecting, 70r
 clinical uses and, 70, 70r
 sympathomimetics affecting, 60r
 clinical uses and, 62, 62r
 thyroid hormones affecting, 338r
 Eye infections, sulfonamides for, 404r
 F cells (pancreatic), 359r
 FAD fragments (digoxin antibodies/Digibind), for digitalis toxicity, 124, 521r
 Face, thyroid hormones affecting, 338r
 Factor II (prothrombin)
 coumarin anticoagulants affecting, 307r
 heparin affecting, 306r
 Factor VII, coumarin anticoagulants affecting, 307r
 Factor VIII, for hemophilia, 310, 310r
 Factor IX
 coumarin anticoagulants affecting, 307r
 for hemophilia, 310, 310r
 Factor X
 coumarin anticoagulants affecting, 307r
 heparin affecting, 306r
 Failure to thrive, growth hormone treatment in, 333r
 False transmitter
 definition of, 98r
 MAO inhibitors causing formation of, 102r
 Famciclovir, 429, 434r
 Familial combined hyperlipidemia, 315r
 Familial dysbetalipoproteinemia, 315r
 Familial hypercholesterolemia, 315r
 bile acid-binding resins for, 316, 317r
 Familial tremor, beta-blockers for, 92r
 Farnesol, 160, 164r
 Fanconi's syndrome, tetracycline use and, 388r
 Fansidar, 462r
 Fasciola hepatica infection, drugs used in, 469r
 Fat (adipose) tissue
 insulin affecting, 360r
 physical volume of, 5r
 5-FC (5-fluorocytosine/fluorocytosine), 420-421, 422r
 mechanism of action of, 420, 420r
 FDA (Food and Drug Administration), 39r
 Feedback control, of autonomic function, 49-52r
 Felbamate, 220, 222, 223r
 clinical uses of, 222r
 toxicity of, 223, 223r
 Feminization, testosterone toxicity causing, 354r
 Fenofibrate, 318, 319r
 Fenoldopam, 555r
 "Fen-phen," 161r
 Fenitoin, 283r
 abuse of, 289, 292r
 for analgesia, 281, 282, 283r

- for anesthesia, 233, 234r, 282
effects of, 281
pharmacokinetics of, 289
- Ferredoxin, in antiparasitic drug
mechanism of action, 456r,
457
- metronidazole, 456r, 457, 463
- Ferritin, iron in, 297
- Ferrous iron, 297, 301r. *See also* Iron
poisoning caused by, 513
- Fetal alcohol syndrome, 215
definition of, 213r
- Fetal hydnosis syndrome, 222
- Fetal lung maturation, betamethasone
for, 345
- Fetus. *See also* Neonates: Pregnancy
maternal aminoglycoside use af-
fecting, 397
maternal opioid use affecting, 279
maternal tetracycline use affecting,
383
- Fever, acetaminophen, 71
definition of, 68r
Feverfew, 543, 543r
Fexofenadine, 159, 164r
FFA (free fatty acids), definition of,
314r
- Fibric acid derivatives (fibrates),
315f, 318r
- Fibrillation
atrial, 131, 132f
cardiac glycosides for, 123
definition of, 130r
ventricular, 131, 132f
definition of, 130r
- Fibrin
abciximab affecting, 308
plasmin affecting, 308, 309f
Fibrinolytic system, 308, 309f
Filariasis (*Wuchereria bancrofti* in-
fection), drugs used in, 469,
469r
- Flggrastim (granulocyte colony-stimu-
lating factor/G-CSF), 300,
301r, 494r
definition of, 296r
- Flintstones, 356, 356r, 555
- First-order elimination, 5-6, 6f
first-pass effect, 4
definition of, 21r
extraction and, 24, 25f
- First-pass metabolism, 5
of ethanol, gender affecting, 34,
214
- Fish tapeworm (*Diphyllobothrium la-
teum*) infection, drugs used
in, 469r, 472
- FK-binding protein (FKBP), 495
- Flaccid paralysis, depolarizing neuro-
muscular blocking drugs
causing, 72
- Flcarnitide, 134, 134r, 135, 555
clinical use/toxicity of, 136
mechanism of action of, 135, 135f
- Flow-limited clearance, 22-23
- Fluconazole, 421, 422r, 555
- Flucytosine (5-fluorocytosine/5-FC),
420-421, 422r
mechanism of action of, 420, 420f
Fludrocortisone, 345r, 346, 346r, 555
- Fluke (trematode) infections, drugs
used in, 469r, 471
- Flumazenil, for benzodiazepine rever-
sal, 206, 208, 233, 289,
521r, 555
- Flunolide, for asthma, 189
- Flumazenepam (Rohypnol), "date
rape" and, 289
- Fluoride, dental caries and bone syn-
thesis affected by, 371
- 5-Fluorouracil (5-FU)/fluorouracil,
420-421, 422r
mechanism of action of, 420, 420f
- Fluoroquinolones, 403, 405-406,
406r
resistance to, 403, 405
- Fluoresis, 371
- Fluorouracil (5-FU), 480-482, 481r,
486r, 555
toxicity of, 482, 485r
- Fluoxetine, 270, 274r, 555
for alcoholism, 215
classification/pharmacokinetics of,
270
drug interactions and, 273, 273r
mechanism of action of, 270f, 271f
toxicity of, 272-273
- Fluoxymesterone, 356r
in cancer chemotherapy, 453-454,
486r
- Fluphenazine, 260, 264r
toxicity of, 262, 262f
- Flurazepam, 208r
clinical uses of, 207
metabolism/excretion of, 205
toxicity of, 20r
- Flutamide, 355, 356r, 481r, 484, 486r,
555
- Fluticasone, for asthma, 189
- Fluter, etral, 131, 132
cardiac glycosides for, 123
- Fluvastatin, 317, 317r, 319r
- Fluvoxamine, 274r
clinical uses of, 272
drug interactions and, 273r
- Folate analogs, in cancer chemother-
apy, 480, 486r
- Folate trap, definition of, 296r
- Folates, 301r. *See also* Folic acid
Folic acid, 296-299, 299r, 301r
deficiency of, 297, 299
synthesis of
malaria management and, 460
sulfonamides inhibiting, 405, 406
trimethoprim/sulfamethoxazole,
405, 406r
trimethoprim/sulfamethoxazole
causing sequential blockade
of, 404, 404r
for vitamin B₁₂ deficiency, 298, 299f
- Folic acid (leucovorin)
for rescue therapy with methotrex-
ate ("leucovorin rescue"),
480, 486
with urate/thiopurine therapy, 405
- Follicle-stimulating hormone (FSH),
331r, 333
in menotropins, 333
- Fomepizole, 215
- Formivarsen, 430
mechanism of action of, 427f
- Food, MAO inhibitor interactions
and, 273
- Food and Drug Administration
(FDA), 39
- Fond, Drug, and Cosmetic Act, 42r
- Formaldehyde
as disinfectant, 44r, 44r
methanol metabolized to, 215, 216r
- Formoterol, for asthma, 185-186,
186, 190r
- Formycin B, antiparasitic agent of, 457
- Forcarnet, 429, 429r, 434r, 555
- Forfenoyl, 379
- Fosphenytoin, 222, 223r
clinical uses of, 222
pharmacokinetics of, 221
- Foxglove, poisoning caused by, 520r
- Frank-Starling (ventricular function)
curve, 126, 126f
definition of, 119r
- Free fatty acids (FFA), definition of,
314r
- FSH (follicle-stimulating hormone),
331r, 333
in menotropins, 333
- 5-FU (fluorouracil), 480-482, 481r,
486r, 555
toxicity of, 482, 485r
- Functional integration, in autonomic
nervous system, 49-51, 52f,
53f, 54f
- Fungal infections, drugs used in,
415-426, 419f, 422r. *See also* specific agent
systemic
for superficial infections, 422,
422r
for systemic infections,
419-421, 419f, 422r
topical, 422, 422r
- Furosemide, 148, 151r, 555-556
for congestive heart failure, 124,
125r
for hypercalcemia, 149
for hypertension, 99
- G-CSF (granulocyte colony-stimu-
lating factor/flggrastim),
300, 301r, 494r
definition of, 296r
- G protein-coupled receptors
in central nervous system drug ac-
tion, 196, 196f
in eicosanoid mechanism of action,
17r

- G protein-coupled receptors (continued)**
 in glutamate mechanism of action, 365
 in histamine mechanism of action, 158, 159
 in muscarinic mechanism of action, 66
 in opioid mechanism of action, 280-281. *See also* Opioid receptors
 in parathyroid hormone mechanism of action, 395
 in signaling, 155, 16, 167
 in vasopressin peptide action, 162, 163
- G proteins**
 alpha₁ receptor effects and, 79-80
 beta receptor effects and, 80
- GABA (gamma-aminobutyric acid)**
 199n, 200
 in barbiturate mechanism of action, 200
 in benzodiazepine mechanism of action, 205-206, 205/
 anesthetic effects and, 221
 spasmolytic effects and, 248
 derivatives of, anesthetic action of, 220
 mechanism of, 221
 ethanol affecting action of, 214
 general anesthetics affecting, 230
 in Huntington's disease, 253/
 in parkinsonism, 252-253, 253/
 GABA transaminase, anesthetic drug, mechanism of action and, 221
- GABA_A receptor-chloride ion channel complex**, in benzodiazepine mechanism of action, 205-206, 205/
 anesthetic effects and, 221
- GABA_A receptors**, 199n, 200
 ethanol affecting, 214
 in general anesthetic mechanism of action, 230
- GABA_B receptors**, 199n, 200
 in barbiturate mechanism of action, 248
- GABAergic neurons**, in parkinsonism, 252-253, 253/
 Gahapedia, 230, 232, 233; 264n, 556
 for bipolar disorder, 264, 264n
 for chronic pain, 247
 clinical uses of, 222
 mechanism of action of, 221
 pharmacokinetics of, 221
 toxicity of, 223
- Gallamine**, 72
- Gallstones**, drugs inhibiting formation of, 527
- Gamagocides**, for malaria, 669
- Gamma-aminobutyric acid (GABA)**, 199n, 200. *See also* under GABA, in barbiturate mechanisms of action, 206
- in benzodiazepine mechanism of action, 205-206, 205/
 anesthetic effects and, 221
 spasmolytic effects and, 248
 derivatives of, anesthetic action of, 220
 mechanism of, 221
 ethanol affecting action of, 214
 general anesthetics affecting, 230
 in Huntington's disease, 253/
 in parkinsonism, 252-253, 253/
 Gamma-transaminase, anesthetic drug, mechanism of action and, 221
- Gamma globulins**, mechanism of action of, 427
- Gamma-hydroxybutyrate (GHB)**, in "date rape," 289
- Gamma (γ) interferon**, 433, 492, 493/
 194n, 502
- Gamma nerve fibers**, local anesthetics affecting, 240
- Glacetic acid**, 420, 429, 434; 558
- Ganglia**, sympathetic, location of, 46
- Ganglion-blocking drugs**, 69, 71-72, 72/
 73/
 adverse effects of, 100/
 compensatory responses to, 100, 100/
 for laryngoscopy, 71, 100, 100/
 101n
- Gangrene**, emphysematous, 163
- Ganciclovir**, 332, 534n
- Gastric**, 544
 drug interactions and, 534n, 544
- Gasoline**
 abuse of, 281
 toxic syndrome caused by, 520n
- Gastric acid secretion**. *See also* Acid-peptic disorders
 H₂ blockers for reduction of, 160
 histamine in, 157
- Gastric lavage**, in poisoning management, 519
- Gastric paroxysms (gastric paresis)**, drugs for, 526
- Gastrinoma**, definition of, 157/
 Gastroenterological reflux disease (GERD)
 H₂ blockers for, 160
 gastric paroxysms for, 526
- Gastrointestinal tract**
 aspirin toxicity and, 223
 autonomic control of, 50/
 benzocaine toxicity and, 254
 chloramphenicol toxicity and, 387
 direct acting cholinesterase inhibitors of, 61, 65
 drugs used in disorders of, 524-526
 ergot, GI/GCS toxicity and, 164, 234
 erythromycin, 214
 hyperosmotic toxicity and, 402
 long-term GI/GCS toxicity and, 72
- levodopa toxicity and, 254
 macrolide toxicity and, 388
 motility of, drugs affecting, 526-527
 muscarinic antagonists affecting, 70/
 clinical uses and, 70n, 71
 opioids affecting, 281
 parathyroid hormone affecting, 370/
 370n
 penicillin toxicity and, 377
 peroxide toxicity and, 254
 sulfonamide toxicity and, 404
 sympathomimetics affecting, 80
 tetracycline toxicity and, 387-388
 thyroid hormones affecting, 338n
 vitamin D affecting, 370/
 370n
- Gastroperistalsis (gastric paralysis)**, drugs for, 526
- G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor/filgrastim)**, 300, 301/
 404n
 definition of, 296
- Gemfibrozil**, 315/
 317n, 318, 319n, 330
 size of action of, 316n
- Gender**, rate of biotransformation affected by, 34
- General anesthetics**, 229. *See also* General anesthetics
 definition of, 229/
 protocols for, 229, 229/
 stages of, 229
- General anesthetics**, 228-229, 229/
 234n. *See also* General anesthetics
 inhaled, 228-232, 230/
 231n, 234n. *See also* Inhaled anesthetics
 intravenous, 223/
 232-233, 234n
 mechanisms of action of, 230
- Generalized seizures**
 absence
 definition of, 220/
 drugs used in, 220/
 222. *See also* Antiseizure drugs
 tonic-clonic
 definition of, 220/
 drugs used in, 220/
 222. *See also* Antiseizure drugs
- Generality**, recognized as rate (GRAS), definition of, 50n
- Genetic factors**, drug metabolism affected by, 34-35, 41n
- Genital herpes**, antimicrobial prophylaxis for, 431n
- Genitourinary tract**
 autonomic control of, 50/
 muscarinic antagonists affecting, 70/
 nifedipine, 70n, 71
 sympathomimetics affecting, 80
 clinical uses and, 82, 83
- Gemmation**, 357/
 358
 clinical uses of, 396, 396/
 toxicity of, 397

- Great vessel transposition
definition of, 174
PGE, used in, 176
GREs (glucocorticoid response elements), 189, 343
Griseofulvin, 422, 423
mechanism of action of, 420
Group transferases, in amnoglycoside resistance, 395
Growth factors:
hematopoietic, 297; 299–300, 301
megakaryocyte, 300, 301
myeloid, 300, 301
Growth fraction, definition of, 477
Growth hormone (GH/somatotropin), 331, 333
Growth hormone-releasing hormone (GHRH), 331, 332
Guanethidine, 102–103, 105, 106
adverse effects of, 100, 102
compensatory responses to, 100, 101
dopamine/norepinephrine release affected by, 46, 48
for hypertension, 102–103, 105
Guanosine, antiparasitic action of, 457
Guanylyl cyclase
zinc structure peptide in activation of, 169
in nitrate mechanism of action, 112
in nitric oxide mechanism of action, 181
Gut (gastrointestinal tract)
aspirin toxicity and, 323
autonomic control of, 50
bromocriptine toxicity and, 254
chloramphenicol toxicity and, 387
direct-acting cholinomimetics affecting, 61, 62
drugs used in disorders of, 525–530
ergot alkaloid toxicity and, 163, 254
ethanol affecting, 214
fluoroquinolone toxicity and, 405
ganglion-blocking drugs affecting, 72
levodopa toxicity and, 254
macrolide toxicity and, 368
mortality of, drugs affecting, 526–527
muscarinic antagonists affecting, 70
clinical uses and, 70; 71
opioids affecting, 28
parathyroid hormone affecting, 370; 370
penicillin toxicity and, 377
pergolide toxicity and, 254
sulfonamide toxicity and, 404
sympathomimetics affecting, 80
teracycline toxicity and, 387–388
thyroid hormones affecting, 338
vitamin D affecting, 370; 370

H₁ receptors, 158, 158
drugs blocking, 159, 159; 164
See also Histamine H₁ antagonists
antiemetic action of, 527
antipsychotic drugs, 261; 262
drug interactions and, 532
H₂ receptors, 158, 158
drugs blocking, 159; 160, 164
See also Histamine H₂ antagonists
for acid-peptic disease, 160, 526
H₂ receptors, 158, 158
HAART (highly active antiretroviral therapy), 428, 430, 431
carbohydrate/lipid metabolism disorders and, 433
Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine, 539
in children, 540
Halazone, in water purification, 441, 442
Half-life, 23, 24
of benzodiazepines, 204–205
definition of, 21
multicompartment distribution and, 6, 7
Half-life elimination, 5–6
Hallucinogens, ergot alkaloids causing, 162, 163
Hallucinogens, abuse of, 291, 292
Halogen, antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442
Haloperidol, 260, 264; 556
for Huntington's disease, 255, 256
receptor blocking actions of, 261
for Tourette's syndrome, 255, 256
toxicity of, 262, 262
Haptoglobin, 422
Haloethane, 230, 231; 234; 556
cardiovascular effects of, 232
metabolism of, 231; 232
solubility/speed of anesthesia induction and, 230, 230; 231
toxicity of, 232
Hansen Narcotics Act, 42
Harshish, abuse of, 291, 292
Hay fever
H₁ blockers for, 159
histamine in, 158
HBIG (hepatitis B immune globulin), 539
HBV vaccine, 539
in children, 540
hCG (human chorionic gonadotropin), 333, 334
HDL (high-density lipoproteins)
atherosclerosis risk and, 314
definition of, 314
drugs affecting, 317
Amino acid derivatives, 318
Headaches
cluster, serotonin antagonists for, 161
migraine
beta-blockers for, 92
ergot alkaloids for, 163
fever for, 343
serotonin antagonists for, 161
Heart, See also under Cardiac and Cardiovascular
autonomic control of, 50
cocaine affecting, 290
direct-acting cholinomimetics affecting, 61
doxorubicin and daunorubicin affecting, 483
drugs for disorders of, See also specific disorder and drug type
angina, 109–118
arrhythmias, 130–143, 133; 134
heart failure, 119–129, 120; 125
ethanol affecting, 214, 215
ganglion-blocking drugs affecting, 72
inhaled anesthetics affecting, 232
muscarinic antagonists affecting, 69–70, 70
toxicity and, 71
sympathomimetics affecting, 80, 81
Heart failure (congestive heart failure), 119–129
definition of, 119
drugs used in, 119–129, 120; 125
angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 120, 125, 125
atrial natriuretic peptide, 169
beta, agonists, 82, 120, 125
beta-blockers, 91, 92; 120, 125, 125
cardiac glycosides, 120, 121–124, 122; 122; 123; 124; 125
diuretics, 120, 124–125, 125; 149
phosphodiesterase inhibitors, 120, 125
sympathomimetics, 82, 82
vasodilators, 120, 125, 125
pathophysiology of, 120, 121
therapeutic strategies in, 120
Heart rate
calcium channel-blocking drugs affecting, 113
cardiac oxygen requirement and, 110
Heavy metals, 510–516; See also specific compound
antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442
chelators, 511–512
definitions of terms associated with, 511
toxicology of, 511; 512–513

- HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), 315
- definition of, 314r
- HMG-CoA reductase inhibitors (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors), 315f, 316-317, 317r
- site of action of, 316f, 317
- Hodgkin's lymphoma/disease, anti-cancer drugs for, 481r
- combination therapy, 481r
- Holmann elimination, of *Ascarum*, 245
- Homatropine, 73r
- clinical uses of, 70, 70r
- Homeostatic reflex, definition of, 44r
- Hookworm infection, 468-469
- drugs used in, 469r
- Hormonal anticancer drugs, 483-484, 486r
- Hormonal contraceptives, 352-353
- oral, 350, 351r, 352, 352-353
- postcoital, 351r, 352
- Hormone replacement therapy (HRT), 350-351, 351r
- conjugated estrogen for, 350r, 351r, 356r
- for osteoporosis, 350-351, 351r, 370
- toxicity of, 351-352
- Hormones
- in cancer chemotherapy, 483-484, 486r
- sympathomimetic affording, 81
- Housesick bleed (sodium hypochlorite), antiseptic/antifungal properties of, 441, 442r
- HRT (hormone replacement therapy), 350-351, 351r
- conjugated estrogens for, 350r, 351r, 356r
- for osteoporosis, 350-351, 351r, 370r
- toxicity of, 351-352
- HIV (herpes simplex virus) infection
- drugs used in, 429r, 434r
- acyclovir, 428, 429r, 434r
- cidofovir, 429r, 430
- foscarnet, 429, 429r
- ganciclovir, 429, 429r
- sofosbuvir, 429
- tenofovir, 428, 434r
- zidovudine, 429r, 430r
- genital, antimicrobial prophylaxis for, 451r
- 5-HT/5HT₁ agonists (5-hydroxytryptamine/serotonin agonists), 160-161, 161f, 164r, 190r, 199r
- in central nervous system, 198r, 199r
- heterocyclic antidepressants affecting, 271, 271r
- mood and, 269
- receptor/serotonin effects of, 158r, 160-161, 164r, 190r, 199r
- ergot alkaloids and, 163
- selective serotonin reuptake inhibitors affecting, 270f, 271, 271r
- tricyclic antidepressants affecting, 271, 271r
- 5-HT antagonists, 161-162, 161f, 164r
- classification of, 161
- clinical uses of, 162
- mechanisms/effects of, 161
- toxicity of, 162
- 5-HT₁ agonists, 161, 161f
- 5-HT₂ receptors, 158r, 160
- buspirone affecting, 200r
- in central nervous system, 198r, 199r
- 5-HT₂ receptors, 158r, 161
- antipsychotic drugs affecting, 261r, 261r
- in central nervous system, 198r, 199r
- ergot alkaloids affecting, 163r
- 5-HT₂ receptors, 158r
- in central nervous system, 198r, 199r
- drugs inhibiting, anesthetic action of, 527
- Human and/or recombinant IL-3, 30r
- clinical uses of, 30r
- Human chorionic gonadotropin (hCG), 333, 334r
- Human growth hormone, 333
- Human immunodeficiency virus infection, *See also* HIV infection/AIDS
- drugs used in, 430-433, 434r
- Human insulin, 360. *See also* Insulin
- Human testing, in drug evaluation, 40f, 41
- Humoral immunity, 492, 492-494, 493r
- Runge's disease, 255
- drug therapy for, 255, 256r
- pathophysiology of, 253f, 255
- Hydantoin, 220, 222r
- Hydatid disease (*Echinococcus granulosus* infection), drugs used in, 469r, 472
- Hydralazine, 102, 105r, 106
- adverse effects of, 100r, 102
- compensatory responses to, 100r
- for congestive heart failure, 125r, 125r
- for hypertension, 102, 106r
- metabolism of, genotypic variations in, 411r
- Hydrazine, in cancer chemotherapy, 480r
- Hydrocarbon
- aliphatic, 506
- aromatic, 506
- Hydrochlorothiazide, 149, 151r, 556
- adverse effects of, 100r, 149r
- compensatory responses to, 100r
- for congestive heart failure, 125r
- for hypertension, 99r, 145r
- Hydrocodone, 283r
- effects of, 281
- Hydrocortisone (cortisol), 177r, 345, 345r, 346r
- in cancer chemotherapy, 486r
- Hydrogen peroxide, antiseptic/disinfectant properties of, 441
- Hydrogenosome, definition of, 450r
- Hydrolysis, in phase I drug metabolism, 33, 34r
- genetic factors affecting, 34
- Hydromorphone, pharmacokinetics of, 279
- Hydroxycobalamin, 298, 301r
- Hydroxychloroquine, 324r, 327r, 556
- mechanism of action of, 324
- pharmacokinetics/clinical uses of, 325
- toxicity of, 324r
- 6-Hydroxydopamine, autonomic transmission affected by, 51r
- 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), 315
- definition of, 314r
- 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA reductase inhibitors), 315f, 316-317, 317r
- site of action of, 316f, 317
- Hydroxyprogesterone, in cancer chemotherapy, 486r
- 4-Hydroxyquinolines, antiparasitic action of, 456r, 458
- 5-Hydroxytryptamine (5-HT/5HT₁ agonists/serotonin/serotonin agonists), 160-161, 161f, 164r, 198, 199r
- in central nervous system, 198r, 199r
- heterocyclic antidepressants affecting, 271, 271r
- See also* under 5HT
- antipsychotic drugs and, 261r, 261r
- buspirone and, 206r
- in central nervous system, 198r, 199r
- ergot alkaloids and, 163
- selective serotonin reuptake inhibitors affecting, 270f, 271, 271r
- tricyclic antidepressants affecting, 271, 271r

igE (continued)

- H₂ blockers for, 159
- histamine release and, 158
- in type III allergy, 499
- IgG, 493/
 - in type II allergy, 499
 - in type III allergy, 499
- IgM, 493/
 - in type II allergy, 499
 - in type III allergy, 499
- I_{K1} (potassium repolarizing current), 137-138, 133/
 - class I antiarrhythmics affecting, 134-135, 135/
 - class III antiarrhythmics affecting, 137, 137/
 - mutations in, in long QT syndrome, 132
- IL-1 (interleukin-1), 493/ 494/
- IL-2 (interleukin-2), 492, 492/ 494/
- IL-3 (interleukin-3), 500
- IL-4 (interleukin-4), 493, 493/ 494/
- IL-5 (interleukin-5), 493, 493/ 494/
- IL-6 (interleukin-6), 500, 493, 494/
- IL-7 (interleukin-7), 494/
- IL-9 (interleukin-9), 494/
- IL-10 (interleukin-10), 494/
- IL-11 (interleukin-11) (oprelvekin), 500, 501/ 494/
- IL-12 (interleukin-12), 494/
- IL-13 (interleukin-13), 494/
- IL-14 (interleukin-14), 494/
- IL-15 (interleukin-15), 494/
- IL-16 (interleukin-16), 494/
- IL-17 (interleukin-17), 494/
- imidazole/acetic acid, 155
- imipramine, 578-579, 580, 550/
- immunine, 269, 270/
- immunoreactivity, immunoblotting, 266, 266/
- immunization, 492-494, 493/
 - adjuvant (lipid-membrane fusion), definition of, 137/ 140/
 - to drugs, 499
 - H₂ blockers for, 159
 - histamine release in response to, 158
 - immune globulin, for passive immunization, 539, 539/; *See also* specific type
 - immunity, 492-494, 493/
 - abnormal responses and, 494
 - adaptive, 492
 - cell-mediated, 492, 493/
 - drugs affecting, 491-503, 493/
 - passive, 539
 - immunopharmacology
 - humoral, 492, 493/
 - innate, 492
 - immunization, active, 531, 530/
 - of children, 538-540, 540/
 - passive, 538, 539/
 - immunodeficiency states, 494

- immunoglobulins, 492-494, 493/
 - for passive immunization, 539, 539/
- immunomodulating immunostimulating agents, 498, 500/
- immunopharmacology, 491-503, 492/ 500/
 - definitions of terms associated with, 491/
 - immune mechanisms and, 492-494, 493/
 - immunomodulating agents, 498, 500/
 - immunosuppressive agents, 495-497, 495/ 500/
 - antibodies as, 497-498, 498/
 - mechanisms of drug allergy and, 499
- immunophytin, 495
 - definition of, 491/
- immunosuppressants, 495-497, 495/ 500/
 - antibodies as, 497-498, 498/ 500/
 - glucocorticoids as, 34, 494, 495/ 495/
 - uses of action of, 494, 495/
- impridone, 153/
- I_{K1} (sodium current), 137-138, 133/
 - class I antiarrhythmics affecting, 134-135, 135/
 - mutations in, in long QT syndrome, 132
- inactivated poliovirus (IPV) vaccine, 506/
- incontinence
 - antimuscarinic drugs for, 706/ 71
 - sympathomimetics for, 821/ 82
- IND (Investigational New Drug Examination), 40/ 41
 - definition of, 39/
 - incentives, 149, 151/
 - incentive, 422, 434/ 550/
 - indirect-acting sympathomimetics, 64/
 - clinical uses of, 62/ 63
 - definition of, 59/
 - as insecticides, 506/
 - spectrum of action/pharmacokinetics of, 60/ 63
 - toxicity of, 506, 519/
 - indirect agonists, definition of, 78/
 - indomethacin, 322-323, 327/ 557
 - for closure of patent duct arteriosus, 177
 - for gout, 326, 327/
 - prostanoid synthase-inhibited uses of, 322
 - toxicity of, 324, 324/
 - infection
 - antiviral
 - antiviral concentration gradient affecting, 231
 - drug solubility affecting, 230, 230/ 231/
 - respired gas partial pressure affecting, 230

- pulmonary blood flow affecting, 231
- ventilation rate affecting, 230-231, 231/
- enzyme, 35, 35/
- acetaminophen toxicity and, 36
- barbiturates/carbamates causing, 208
 - definition of, 33/
 - ethanol causing, 214
- industrial solvents, abuse of, 291
- inert binding sites, 13
 - definition of, 11/
- infantile spasms, drugs used in, 222
- infertility, gonadal hormones in management of, 351/
- inflammation
 - drugs used in control of, 322, 322/ 327/; *See also* Anti-inflammatory drugs
 - nitric oxide affecting, 182
- Influnex, 324/ 327/ 498, 498/ 500/
- immunosuppressive action of, 498, 498/ 500/
 - site of, 495/ 498/
 - mechanism of action of, 325, 498, 498/
- paracetamol/clinical uses of, 325, 498
- toxicity of, 324/
- influenza
 - drugs used in, 429/ 434/
 - zanamivir/neuraminidase, 433, 434/
 - mechanism of action of, 427/ 433
 - neuraminidase inhibitors, 433, 434/
 - mechanism of action of, 427/ 433
- immunization against, 539/
- INH (isoniazid), 411, 411-412, 414/ 557
 - acetylation of, 412
 - genetic factors affecting, 34, 412, 418/
 - ada gene, isoniazid resistance and, 41/
- inhalants, abuse of, 291, 292/
- inhalation anesthesia
 - agents used in, 230-232, 231/ 234/; *See also* Inhaled anesthetics
 - definition of, 229/
 - Inhalation route of drug administration, 4
 - in asthma
 - for beta agonists, 186
 - for corticosteroids, 189
 - for cromolyn/meclocromil, 188
 - for ipratropium, 187
 - Inhaled anesthetics, 230-232, 231/ 234/
 - abuse of, 291
 - classification/pharmacokinetics of, 230-231, 230/ 231/ 231/

- effects of, 232
elimination of, 231-232
minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) and, 232
neuromuscular blocking drug interactions and, 247
toxicity of, 232
Inhibitors, 35-36, 35f. *See also* specific drug
suicide metabolism, 35-36
definition of, 456f
Inhibitory postsynaptic potential (IPSP), 197
definition of, 197f
GABA mediation, 200
in cytosolic mechanism of action, 281, 281f
INOMax (nitric oxide gas), clinical uses of, 182
iNOS, 181
definition of, 181f
Inositol-1,4,5-trisphosphate (IP₃)
alpha₁ receptor effects and, 79
in central nervous system drug action, 198
in eicosanoid mechanism of action, 175
in histamine mechanism of action, 158
in lithium mechanism of action, 263, 264f
in muscarinic mechanism of action, 60
Inotropic agents. *See also* Cardiac glycosides
for congestive heart failure, 120
Inotropic, 506-507
botanical, 506-507
creatinine/cratinine/creatinine inhibitors, 67, 509
toxicity of, 63, 506
chlorinated hydrocarbons, 506
Insomnia
melatonin for, 547
sedative-hypnotics for, 207
Inspired gas partial pressure, induction rate of anesthesia affected by, 230
Insulin, 360-362, 360f, 361f, 362f, 364f, 365f
antibodies to, 362
B cells producing, 369
beta₂ agonists affecting secretion of, 81
delivery systems for, 361
effects of, 360
extension/release of action of, 362f
hazards associated with use of, 361-362
physiology of, 360
secretion/release of, drugs stimulating, 363
types of, 360-361, 361f
Insulin glargine, 361, 361f, 365f
Insulin lispro, 360-361, 361f, 365f
extension/release of action of, 362f
Insulin secretagogues, 362, 363f
Integument, functional, in autonomic nervous system, 49-53, 52f, 53f, 54f
Interferon alpha-2b, 439f
Interferon-alpha (IFN- α), 433, 494f, 500f
Interferon-alpha-2a, 498
Interferon-beta (IFN- β), 433, 494f, 500f
Interferon-beta-1b, 498
Interferon-gamma (IFN- γ), 433, 492f, 493f, 494f, 500f
Interferon-gamma-1b, 498
Interferons, 433, 434f, 494f
in cancer chemotherapy, 484
immunomodulating actions of, 498, 500f
Interleukin-1 (IL-1), 493f, 494f
Interleukin-2 (IL-2), 492, 493f, 494f
Interleukin-3 (IL-3), 300
Interleukin-4 (IL-4), 493, 493f, 494f
Interleukin-5 (IL-5), 493, 493f, 494f
Interleukin-6 (IL-6), 300, 493, 494f
Interleukin-7 (IL-7), 494f
Interleukin-8 (IL-8), 494f
Interleukin-9 (IL-9), 300, 494f
Interleukin-10 (IL-10), 494f
Interleukin-11 (IL-11) (preleukin), 300, 301f, 494f
Interleukin-12 (IL-12), 494f
Interleukin-13 (IL-13), 494f
Interleukin-14 (IL-14), 494f
Interleukin-15 (IL-15), 494f
Interleukin-16 (IL-16), 494f
Interleukin-17 (IL-17), 494f
Interleukins
in cell-mediated immunity, 492, 493f
in humoral immunity, 493, 493f
Intermediate-density lipoprotein (IDL)
atherosclerosis risk and, 314
HMG-CoA reductase inhibitors affecting, 317
Intestine. *See also* Gastrointestinal tract
parasympathetic nervous system affecting, 370f, 374f
vitamin D affecting, 370f, 370f
Intoxication. *See also* Poisoning
acute ethanol, 289f
definition of, 213f
treatment of, 215
causes of death from, 511f
iron, 296, 513
Intracellular receptors, in signaling, 12, 15f
Intramuscular route of drug administration, 4
Intramyocardial fiber tension, definition of, 109f
Intraocular pressure, alpha agonists affecting, 80
Intrauterine device (IUD), 352
Intravenous anesthetics, 223f, 223-223f, 234f
intravenous route of drug administration, 4
intrinsic factor, in pernicious anemia, 297
Intrinsic pathway of coagulation, 304, 305f
definition of, 304f
Intrinsic sympathomimetic activity (ISA), 90-91, 91f
definition of, 88f
Inverse agonism, beta-carboline, 206
Investigational New Drug Exemption (IND), 40f, 41
definition of, 39f
Iodide salts, for hyperthyroidism, 339, 339f, 340f
Iodine
antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442f
for hyperthyroidism, 339, 339f
radioactive (¹³¹I), for hyperthyroidism, 339, 340f
in thyroid hormone synthesis, 337
ionism, antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442f
Iodoquinol, for amebiasis, 465-465f, 466f
Iron channel
in signaling, 15f, 16f
types of, 195-196, 196f
Ionotropic receptors (ligand-gated ion channels), 196
definition of, 195f
IP₃ (inositol-1,4,5-trisphosphate) alpha₁ receptor effects and, 79
in central nervous system drug action, 198
in eicosanoid mechanism of action, 175
in histamine mechanism of action, 158
in lithium mechanism of action, 263, 264f
in muscarinic mechanism of action, 60
Ipecac syrup, in poisoning management, 519
Ipratropium, for hyperthyroidism, 339, 340f
Ipratropium, 73f, 187-188, 190f, 357f
for asthma, 187-188, 190f
clinical uses of, 70f, 71, 187
IPSP (inhibitory postsynaptic potential), 197
definition of, 197f
cyclic GMP mediation, 200f
in cytosolic mechanism of action, 281, 281f
IPV (inactivated poliovirus) vaccine, 540f
Iris, 103
iris
autonomic control of, 50f, 52, 54f
direct-acting cholinomimetics affecting, 61f

- iron, 297-298, 301
clinical uses of, 297-298
deficiency of, 297-298
parenteral, 301
role of, 297
storage of, 297
toxicity of, 298, 511r, 513, 520r
deferoxamine in management of, 298, 512, 513, 521r
- iron deficiency anemia, 297-298
iron dextran, 301r
- irreversible antagonists/blockers, 14, 15
definition of, 11r, 88r
- irritable bowel syndrome, alosetron for, 162
- ISA (intrinsic sympathomimetic activity), 90-91, 91r
definition of, 88r
- ischemia, ergot alkaloids causing, 163
- islets of Langerhans, 359-360
isobutyl nitrite, abuse of, 291r, 292r
- isocarboxazid, 270, 274r
classification/pharmacokinetics of, 270
- isoflurane, 230, 231r, 234r
cardiovascular effects of, 232
neuromuscular blocking drug interaction and, 247
- isoniazid (INH), 411, 411-412, 414r, 557
acetylation of, 412
genetic factors affecting, 34, 412, 418r
- isophane insulin suspension (NPH insulin), 361, 361r, 365r
extent/duration of action of, 362r
isopropanol, antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442r
- isoproterenol, 33r, 557
autonomic transmission affected by, 51r
cardiovascular effects of, 81r
chemistry of, 75
clinical uses of, 82r
pharmacokinetics of, 79, 82r
spectrum of action of, 79
- isoxanthine, diuretic effects of, 150
- isoxanthine diuretic
classification/pharmacokinetics of, 112, 112r
for congestive heart failure, 125, 125r
- isoxanthine mononitrate, classification/pharmacokinetics of, 112
- itraconazole, 421, 422r
- IUD (intrauterine device), 352
- ivermectin, 469r, 470, 557
- Janus kinases (JAKs), in signaling, 18f, 16**
- Jet lag, mechanism for, 547
- Jimsonweed, toxicity of, 520r, 544r
- Kaliskereus, 169**
- Kanamycin, 397r
clinical uses of, 396r
toxicity of, 397r
- Kappa (κ) receptors, 199r, 250
activation of, 280-281, 281r
agonist-antagonist/partial agonist affecting, 287
- KarG gene, isoniazid resistance and, 411
- Kava, 543r, 545
drug interactions and, 534r, 545
K_m, 12, 12r
definition of, 11r
spare receptors and, 13, 13r
- KeJauver-Harris Amendment, 42r
- Keratitis, herpes
idoxuridine for, 430, 434, 434r
topical antiviral agents for, 434, 434r
trifluridine for, 430, 434, 434r
vidarabine for, 432r
- Keriterna, sulfonamide use during pregnancy and, 403
- Ketamine, 231, 234r
Ketasetrin, 161, 161r, 164r
clinical uses of, 162
mechanism/effects of, 161
toxicity of, 162
- Ketoconazole, 346, 346r, 356r, 421, 422r, 557
drug interactions and, 532r
metabolic consequences of, 356r
steroid synthesis affected by, 356, 356r
- Ketorolac, 323, 327r
pharmacokinetics/clinical uses of, 323
- Kidney disease
elimination/clearance affected by, dosage adjustment, 22r, 25-26, 44r
NSAID use and, 324
volume of distribution affected by, 22
- Kidneys. See also under Renal**
aminoglycoside toxicity and, 397
amphotericin B toxicity and, 420
drug excretion by
acceleration of, 3, 3r
antimicrobial agents, 449, 449r
disease affecting, dosage adjustment and, 25-26, 44r
drug metabolism in, 33
orchestral hormone effects, 370f, 370r
sulfonamide toxicity and, 405
tetracycline toxicity and, 388
thyroid hormones affecting, 338r
vitamin D affecting, 370f, 370r
- Kinetoplastida, drugs for infection caused by, 456r, 457
- Kinase II (angiotensin-converting enzyme), 168-169
- Kininogen, 169
- Kinins, 169. *See also specific type*
- Kirby-Bauer susceptibility testing, 448
- L-dopa (levodopa), 253-254, 254r, 557**
- "L-type" calcium channels, blockade of, 113, 138, 138r. *See also* Calcium channel-blocking drugs
- Labetalol, 90, 91r, 93r, 143r, 557
clinical uses of, 91, 92, 92r
for congestive heart failure, 125, 125r
- Labor, premature, beta₂ agonists for suppression of, 83r
- Lactation, oxytocin affecting, 333
- LAK (lymphokine-activated killer) cells, 492
- Lamivudine (3TC), 429r, 431, 434r
- Lamotrigine, 220, 222, 223r
clinical uses of, 222
mechanism of action of, 221
pharmacokinetics of, 221
toxicity of, 223, 223r
- Lansoprazole, 526
- Larva migrans, drugs used in, 469, 469r
- Latanoprost, 177r
for glaucoma, 92r, 176
- n-Larotaxin (black widow spider venom), autonomic transmission affected by, 51r
- Laudanosine, 245
- Laxatives, 52r, 527r
- LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase), 315
- LD₅₀ (median lethal dose), 12, 13r
- LDL (low-density lipoproteins) atherosclerosis risk and, 314
definition of, 314r
drugs affecting, 317r
bile acid-binding resins, 316
fibrin acid derivatives, 318
HMG-CoA reductase inhibitors, 317
niacin, 317r, 318
- Lead poisoning, 511r, 512-513, 520r
dimercaptol for, 511-512, 521r
EDTA for, 512, 521r
succimer for, 512
- Lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT), 315
- Leftunomide, 327r, 497, 500r, 557
immunosuppressive action of, 497, 500r
site of, 495f, 497
mechanism of action of, 324-325, 497
pharmacokinetics/clinical uses of, 325, 497
- Legislation, drug use regulated by, 41, 42r
- Leishmaniasis, drugs used in, 464r, 465

- Lente insulin, 361, 361r, 365+
 extension/duration of action of, 362f
 Lenorexin, 305
 clinical uses of, 306
 Lepoty, drugs used in, 411, 411f,
 413-414, 414r. *See also*
 specific agent
 Letrozole, 354, 356+
 in cancer chemotherapy, 484, 486
 Let-encephalin, 200, 27+
 Leucovorin (folinic acid)
 for rescue therapy with methotrexate ("leucovorin rescue"),
 480, 480+
 with thymopterin therapy, 480+
 Leukemia, anticancer drugs for, 481
 Leukocytes, glucocorticoids affecting,
 144
 Leukocytosis, lithium causing, 364
 Leuporelin, transmembrane coupling,
 486
 Leukotriene antagonists/inhibitors,
 177, 177f
 for asthma, 177, 184, 185f, 186f,
 189-190, 190+
 Leukotrienes, 174, 177f. *See also* *specific type units* 177
 in asthma, 184, 185f
 effects of, 175-176, 176r
 inhibition of, 175f, 177
 in asthma management, 177,
 184, 185f, 186f, 189-190,
 190+
 synthesis of, 175, 175f
 Lesipredile, 332, 334; 354, 356, 484,
 486r, 557
 in cancer chemotherapy, 481, 484,
 486r
 Levamisole, 324r, 466+
 antiparasitic action of, 456r, 458,
 466+
 toxicity of, 324r
 Levoisomol, for glaucoma, 92r
 Levodopa, 253-254, 256r, 557
 Levofloxacin, 405-406, 406r
 Levopranolol, 283r
 Levothyroxine, 338. *See also* *Thyroxine*
 LH (luteinizing hormone), 331r, 333
 in menotropins, 333
 LHRH (gonadotropin-releasing hormone), 331r, 332
 Leonice root, drug interactions and,
 534r
 Lidocaine, 134, 134r, 135, 241r, 557
 for arrhythmias, 134, 134r, 135, 136
 clinical uses/toxicity of, 136
 mechanism of action of, 135, 135f
 LIG (lymphocyte invariant)
 globulin/antigenocyte
 globulin(ATG), 497, 500r
 Ligand-gated ion channels, 195, 196f
 definition of, 195r
 Lincosyn, 389, 389+
 Lincosamides, 389, 389+
 Linnet (gonium benzene heptachloride), antineoplastic/infective
 properties of, 442
 Linnetide, 389, 389r, 557
 mechanisms of action of, 386, 386f
 Liothyronine, 338. *See also* *Triiodo-L-thyronine*
 Lipid diffusion, 7
 Lipid metabolism, enzyme inhibitors affecting, 433
 Lipid solubility, 2-3
 of antiparasitic/muscarinic blockers, 69
 Lipidolysis, insulin injections and,
 362
 Lipolysis, beta agonists and, 81
 Lipoprotein lipase (LPL), 315
 Lipoproteins, 314-315
 atherosclerosis risk and, 314
 definition of, 314r
 regulation of, 315, 315f
 Lipoxigenases
 definition of, 174r
 in cyclooxygenase synthesis, 175, 175f
 inhibition of, 175, 175f, 177
 Lipoxygenase inhibitors, for asthma,
 184, 185f
 Lisinopril, for congestive heart failure,
 125r
 Lithium, 263-264, 264r, 557
 as antidiuretic hormone antagonist,
 151, 151r
 clinical uses of, 265
 mechanism of action of, 263, 264f
 pharmacokinetics of, 263
 toxicity of, 151, 264
 Livedo reticularis, amantadine causing,
 254
 Liver
 acetaminophen toxicity and, 325
 azote toxicity and, 421
 drug metabolism in, 33
 ethanol affecting, 214
 HMG-CoA reductase inhibitor toxicity and, 317
 insulin affecting, 360
 tetracycline toxicity and, 385
 Liver abscess, amebic, drugs used in,
 462, 462r
 Liver disease
 acetaminophen toxicity and, 325
 elimination/clearance affected by
 disease/adjuvant and, 25
 ethanol metabolism and, 214
 HMG-CoA reductase inhibitor toxicity and, 317
 milk thistle for, 540
 volume of distribution affected by, 22
 Liver fluke (*Clonorchis sinensis*) infections, drugs used in, 471
 LMW (low molecular weight) heparins, 306
 definition of, 304r
 Loading doses, 20, 20f
 Lofexidine, 50
 Lofexidine, 200-201, 200r,
 201r
 alpha agonists mixed with, 32, 32r
 as antihypertensives (class 1),
 134-136, 134r, 135f
 definition of, 130r
 autonomic transmission affected
 by, 31r
 beta-blockers as, 91, 91r
 Lop-kill hypodermis, 477
 definition of, 477r
 Lornoxicam, 405-406
 Losartan (CGNU), 478, 479, 486r
 Long QT syndrome, 131-132
 Loop diuretics, 148-149, 151r
 clinical uses of, 148-149
 for congestive heart failure, 120,
 124
 effects of, 148
 electrolyte changes produced by,
 148r
 for hypertension, 99, 109
 resorption in loop of Henle affected by, 146, 146f, 148
 toxicity of, 149
 Loop diuretic, transmembrane coupling of,
 146, 146r
 Loperamide, 283r, 527
 clinical uses of, 282
 Lorazepam, 159, 160r, 557
 Lorazepam, 208+
 antiseizure action of, 207, 222, 223r
 metabolism/excretion of, 205
 for status epilepticus, 222
 Losartan, 103-104, 105r, 169, 557
 adverse effects of, 100+
 compensatory responses to, 100r
 for congestive heart failure, 125
 for hypertension, 103-104, 105r
 Lovastatin, 315f, 316-317, 317r,
 319r, 557
 Low-density lipoproteins (LDL)
 atherosclerosis risk and, 314
 definition of, 314r
 drugs affecting, 317+
 bile acid-binding resins, 316
 fibrin acid derivatives, 318
 HMG-CoA reductase inhibitors,
 317+
 mucin, 317r, 318
 Low molecular weight (LMW) heparins, 306
 definition of, 304r
 Lorazepam, 260, 264r
 LPL (lipoprotein lipase), 315
 LSD (lysergic acid diethylamide),
 162, 162f, 164r, 291, 292r,
 520+
 effects of, 162, 162r, 291r
 LTB₄, 177r
 in asthma, 184
 effects of, 175, 176r

- LTC₄, 177i
in asthma, 184, 185f
effects of, 175, 176f
- LTD₄
in asthma, 184, 185f
effects of, 175, 176f
inhibition of, 175f, 176, 177
- LTE₄, effects of, 177
- Lugol's solution, 339
- Luminal antibiotics, 462-463, 462f
- Lung cancer, anticancer drugs for, 481f
- Lung fluke (*Paragonimus westermani*) infections, drugs used in, 469f, 471
- Luteinizing hormone (LH), 331f, 333
in menotropins, 333
- Lyme disease, immunization against, 539f
- Lymphoblastic lymphoma, anticancer drugs for, 481f
- Lymphocyte immune globulin (LIG)/lymphocyte globulin(ATG), 497, 500f
- Lymphokine-activated killer (LAK) cells, 492
- Lymphokines, definition of, 491f
- Lymphoma, anticancer drugs for, 481f
combination therapy, 485
- Lysergic acid diethylamide (LSD), 162, 162f, 164f, 291, 292f, 520f
effects of, 162, 163f, 530f
- M-CSF (macrophage/monocyte colony-stimulating factor), 300, 494f
- M₁ receptors, 48f, 60, 61f
in central nervous system, 198, 199f
selectivity for, muscarinic antagonists classification and, 69
in signaling, 16f
- M₂ receptors, 48f, 60-61, 61f
in central nervous system, 198, 199f
in signaling, 16f
- M₃ receptors, 48f, 60, 61f
in signaling, 16f
- m₁ receptors, 61f
- m₂ receptors, 61f
- Ma-nuang (ephedra), 543f, 545
drug interactions and, 534f, 545
toxicity of, 544f, 545
- MAbs (monoclonal antibodies), 498f, 555
in cancer chemotherapy, 484, 486f
in immunosuppressive therapy, 497-498, 498f
- MAC (minimum alveolar anesthetic concentration), 231f, 232
definition of, 229f, 232
- MAC (*Mycobacterium avium* complex) infection, drugs used in, 414, 414f
- Macrolides, 385-389, 389f
mechanisms of action of, 385-386, 386f
- Macrophage/monocyte colony-stimulating factor (M-CSF), 300, 494f
- Maferide, 406f
clinical uses of, 404
- Magnesium
for arrhythmias, 139
for digitalis toxicity, 124, 139
renal tubular reabsorption of, 146, 146f
- Magnesium hydroxide antacids, for acid-peptic disease, 525
- Maintenance dosage, 24, 24-25
- Major depressive disorder, 269
drugs used in, 272. See also Antidepressants
- Major histocompatibility complex (MHC), 492
class I molecules, 492
class II molecules, 492, 493, 493f
definition of, 491f
- Malaria, drugs used in, 460-462, 460f
- Malathion, 63, 64f, 506, 558
toxicity of, 63, 506
- Malignant hypertension, 104
definition of, 98f
ganglion-blocking drugs for, 71
- Malignant hyperthermia
anesthetic drugs causing (neuroleptic malignant syndrome), 263
dantrolene for, 232, 248, 263
definition of, 244f
halogenated anesthetics causing, 232
- Mania, drugs used in, antipsychotic agents, 261
- Manic-depressive (bipolar) disorder
depression and, 269
drugs used in, 263-264, 264f, 272. See also Antidepressants
- Lithium
- Mannitol, 150, 151f
- MAO (monoamine oxidase)
blockade of, autonomic activity and, 78-79
in catecholamine metabolism, 47, 79
in histamine metabolism, 158
- MAO inhibitors (MAOIs), 270, 274f
autonomic activity and, 78-79
classification/pharmacokinetics of, 270
clinical uses of, 272
definition of, 269f
drug interactions and, 273, 273f, 532f
metabolic clearance and, 533
in hypertension, 102
mechanism of action of, 270f, 271
serotonin syndrome and, 273
toxicity of, 273
- Maproline, 270, 274f
classification/pharmacokinetics of, 270
mechanism of action of, 270f, 271, 271f
toxicity of, 272
- Marijuana use/abuse, 291, 292f
- Mast cell degranulation, definition of, 184f
- Mast cell inhibitors. See also Cromolyn; Nedocromil
for asthma, 184, 185f, 190f
- Mazoxil reaction
diethylcarbamazine causing, 470
ivermectin causing, 470
- M-CSF (macrophage/monocyte colony stimulating factor), 300, 494f
- MDA, abuse of, 290, 292f
- MDMA, abuse of, 290, 292f
- MDR1 gene, in cancer chemotherapy resistance, 478
- Measles, immunization against, 539f
in children, 540f
- Mefenazone, 469f, 470, 558
anesthetic action of, 458, 469f, 470
- MEC (minimum effective concentration), definition of, 21f
- Mecamylamine, 71, 72, 73f
for Tourette's syndrome, 255, 256f
- Mechlorethamine, 478, 479, 486f
- Meclizine, clinical uses of, 159
- Median effective dose (ED₅₀), 12, 12f
- Median lethal dose (LD₅₀), 12, 13f
- Median toxic dose (TD₅₀), 12
- Medical pharmacology, definition of, 1f
- Mediterranean fever, colchicine for, 326
- Medroxyprogesterone, 352, 356f
in cancer chemotherapy, 486f
- Medroxyprogesterone acetate depot injections, 352, 356f
- Medullary depression
as anesthesia stage, 239
opioids causing, 281
sedative-hypnotics causing, 208f, 558
- Mefloquine, for malaria, 460f, 461, 558
- Megakaryocyte growth factors, 300, 301f
- Megaloblastic anemia, 297, 298
definition of, 296f
rimethoprim causing, 405
- Meglinolides, 362f, 363, 365f
- Meisner's plexus, 45
- Melarsoprol
antiparasitic action of, 456f, 464, 464f
for trypanosomiasis, 464, 464f
- Melanin, 543f, 546-547f
- Membrane-spanning enzymes, receptors on, in signaling, 15-16, 15f

- Membrane stabilizing activity (MSA), 91, 91:
 definition of, 88
 Memory B cells, 493, 493
 Menadione, 310, 310
 Meningococci, immunization against, 539
 Menopause, estrogen replacement and, 350
 Menotropins, 333, 334
 Menstrual cycle, 350
 MEOS (microsomal ethanol-oxidizing system), 218, 21
 Mependine, 283r, 558
 abuse of, 286, 292
 drug interactions and, 287
 effects of, 281
 Meprobamate, 208r
 abuse of, 292
 Methemoglobinemia, anisepic/diuretic properties of, 441
 Mercaptopurine/sulfonate (mesna), for rescue therapy with cyclophosphamide, 479, 486
 Mercaptopurine (6-MP), 480, 480-481, 481i, 480i, 500i
 azathioprine metabolized to, 480
 sites of action of, 480
 toxicity of, 481, 485
 Mercury
 anisepic/diuretic properties of, 441, 442i
 poisoning caused by, 511r, 513, 520
 dimercaprol for, 511-513
 succimer for, 512
 Meropenem, 378, 379, 380r
 Mesalazine, abuse of, 291, 292
 Mesna (mercaptosulfonate), for rescue therapy with cyclophosphamide, 479, 486
 Mesoridazine, 264r
 Mestranol, 350, 356r, 556
 Metabolic acidosis
 hyperchloremic, definition of, 144r
 hyperkalemic, potassium-sparing diuretics causing, 148r, 150
 Metabolic alkalosis, hypokalemic
 definition of, 144r
 loop diuretics causing, 148r, 149
 thiazide diuretics causing, 148r, 149
 Metabolism
 anesthetic drugs affecting, 363
 autonomic control of, 50r
 drug, 5, 33-36
 definitions of terms used in, 33r
 determinants of rate of, 33-36
 first-pass, 5
 genetic factors affecting, 34-35, 418r
 inhibitors of, 35-36, 25r
 interaction-based on, 233
 need for, 33
 sites of, 33
 wine, 36, 36r
 types of reactions in, 33, 34r
 physiological affecting, 343-34r
 physiological affecting, 343
 physical factors affecting, 336r
 Metabolites
 active, 205r-206r
 toxicity and, 207-208
 toxic, 36, 36r
 of ethylene glycol, 215, 216r
 of salicylate, 215, 216r
 Metabotropic receptor, 156, 199, 199r
 definition of, 199r
 Metals, heavy, 516-516. See also specific compounds
 anisepic/diuretic properties of, 441, 442r
 chelators, 511-512
 definitions of terms associated with, 511r
 toxicology of, 511r, 512-513
 Metanephros, calcitonin, metabolism producing, 47
 Metastasis, 51r, 190r
 for asthma, 52, 52r, 182, 186, 190r
 pharmacokinetics of, 52r, 182
 Metazymol, 85r
 Met-enkephalin, 200, 279
 Metformin, 362r, 363, 364, 365r, 552
 Metacholine, 59
 Methadone, 282, 283r, 290, 558
 clinical uses of, 282
 effects of, 281
 overdose/toxicity of, 519r
 Methamphetamine, abuse of, 290, 292r
 Methanol, 215, 215r, 500r
 ethanol for poisoning with, 215, 216r, 521r
 Methaqualone
 abuse of, 292r
 withdrawal from, 289
 Metoprolol, 221r
 Metoprolol, nitrites producing, 113
 treatment of cyanide poisoning and, 113
 Methemoglobinemia, nitrites causing, 113
 Methenamine, 441, 442r
 Methicillin, 376, 386r
 resistance to, 376r
 toxicity of, 377
 Methicillin-resistant staphylococci (MRSA), 376r
 Methimazole, 338-339, 340r
 mechanism of action of, 427r
 Methohexal, 208r, 252-253, 234r
 Methicillin, 324r, 327r, 480r, 481r, 486r, 500r, 558
 clinical uses of, 325, 486r
 mechanism of action of, 324, 486r
 pharmacokinetics of, 325, 486r
 rescue therapy with, 480, 486r
 sites of action of, 480r, 495r
 sulfonamide interactions and, 495r
 toxicity of, 324r, 480r, 485r
 Methocarbonyl, 83r
 2-Methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA), catecholamine metabolism producing, 47
 Methoxyflurane, 230, 231r, 234r
 metabolism of, 231r, 232
 toxicity of, 232
 Methocyclopamine, 75r
 clinical uses of, 76r, 77r
 N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, 198, 199r
 ethanol affecting, 214
 Methylenetetrahydrofolate, in phase II drug metabolism, 33, 34r
 Methyldopa, 105r, 558
 adverse effects of, 100r
 cardiovascular responses to, 100r
 hypertension, 100, 105r
 Methylenedioxymethamphetamine (MDMA/Ecstasy), abuse of, 290, 292r
 Methylnorepinephrine, 83r
 Methylnorepinephrine, overdose of, 289r
 Methylnorepinephrine, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidine (MPTP)
 parkinsonism caused by, 220
 Methylphenidate, 356r
 abuse, 292r, or methylenedioxymethamphetamine (MDMA/Ecstasy) affected by, 46r, 47, 48, 51r
 Methylnorepinephrine, 184, 185r, 186r, 187, 190r
 Mequinol, 162r, 164r, 558
 clinical uses of, 163
 effects of, 163
 toxicity of, 163
 Meperidine, for glaucoma, 92r
 Mesocarpamide
 anesthetic action of, 527
 for gastroenteritis, 526
 Mesoridazine, 151r
 Mesopropyl, 90, 91r, 93r
 clinical uses of, 91, 92r, 136
 for congestive heart failure, 125
 oxidation of, genetic factors affecting, 35
 toxicity of, 136-137
 Mesoridazine, 63, 469r, 471
 Mesoridazine, 440, 442r, 451, 463, 558
 aldehyde dehydrogenase affecting by, 217
 for amebiasis, 462, 462r, 463
 antiparasitic action of, 462, 457, 462, 462r, 463
 drug interactions and, 532r
 for neuroleptics, 463
 pyruvate ferredoxin oxidoreductase affected by, 456r, 457, 463

- Mefenopone, 346, 346
 Mefenoxine, adrenergic (norepinephrine) transmission affected by, 46f, 47, 48, 51a
 Mefenoxine, 134f, 135
 clinical effectiveness of, 136
 mechanism of action of, 135, 135f
 MIC (microbiocompatibility complex), 492
 class I molecules, 492
 class II molecules, 492, 493, 493f
 definition of, 491f
 Mifepridone, as P-glycoprotein inhibitor, 36
 MIC (minimal inhibitory concentration), 447-448
 definition of, 374f, 447f
 of urinary pathogens, fosfomycin exceeding, 379
 Miconazole, 422, 422f
 Microbial resistance, 375
 to aminoglycosides, 393
 to ampicillin E, 419
 to azoles, 421
 to cephalosporins, 377
 to chloramphenicol, 386
 to chloroquine, 461
 combination therapy in prevention/eradication of, 450
 to fluconazole, 436-437
 to rifampin, 412
 to tetracyclines, 402, 405
 to tobramycin, 379
 to sulfonamides, 432
 to vancomycin, 411
 to imidazoles, 389
 to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, 431
 to penicillins, 375-376
 to pyrazinamide, 413
 to rifampin, 417
 to sulfonamides, 404
 to tetracyclines, 397
 to trimethoprim, 404
 to vancomycin, 379
 to zalcitabine, 431
 Microvillus, 407
 definition of, 296
 Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS), 213f, 214
 Microtubules, in anaplastic drug mechanism of action, 456f, 456
 Midazolam, 206, 207, 223, 224f
 Midodrine, 53f
 for orthostatic hypotension, 53f
 Mifepristone (RU 486), 346, 346f, 354, 354f, 355
 as abortifacient, 35f
 clinical uses of, 170, 346, 354f
 for postovulatory contraception, 352f
 Mifedipine, 345f
 Miglitol, 362f, 363-364, 363f
 Migraine, features
 beta-blockers for, 62f
 ergot alkaloids for, 163
 feverfew for, 543
 serotonin antagonists for, 161
 Milbemycin, antiparasitic action of, 456f, 456f
 Milk thistle, 543f, 543f
 Milrinone, for congestive heart failure, 125, 125f
 Minidry, systemic, definition of, 195f
 Mineralocorticoid-sodium elements, 343
 Mineralocorticoids, 345f, 346, 346f
 Minimal inhibitory concentration (MIC), 447-448
 definition of, 374f, 447f
 of urinary pathogens, fosfomycin exceeding, 379
 Minimum alveolar anesthetic concentration (MAC), 231f, 232
 Minimum effective concentration (MEC), definition of, 21f
 Minocycline, 389f
 clinical uses of, 387
 pharmacokinetics of, 387
 Minoxidil, 102, 105f, 558
 adverse effects of, 100f, 102
 compensatory responses to, 100f, 102
 for hypertension, 102, 105f
 Misoprostol, 177f, 558
 clinical uses of, 176
 MIT (monoisodopamine), 337
 Mitochondrial electron transporter, in anaplastic drug mechanism of action, 456f, 456f
 Mitomycin, 482, 482f
 Mitoxantrone, 484
 Mivacurium, 248f
 autonomic effects of, 247f
 pharmacokinetics of, 245
 toxicity of, 246, 247f
 Mixed agonist-antagonist drugs, opioids, 282-283, 283f. See also Opioids
 definition of, 279f
 Mixed-function oxidases (cytochrome P450 enzymes)
 in acetaminophen metabolism, 325
 azole toxicity and, 421
 in barbiturate metabolism, 205
 drug interactions and, 533
 erythromycin and, 384
 heterocyclic antidepressant drugs and, 272
 SSRI drugs and, 273
 in efavirenz metabolism, 432
 in HMG-CoA reductase inhibitor metabolism, 317
 in nelfinavir metabolism, 433
 in phase I drug metabolism, 33, 34f
 drugs affecting, 35, 35f
 genetic factors affecting, 35
 in theophylline elimination, 187
 thiazolidinedione toxicity and, 363
 MMR vaccine, 540f
 mNOS, 181
 Moclobemide, 270, 274f
 classification/pharmacokinetics of, 270
 Molecular weight, 1
 Molindone, 260, 262, 264f
 receptor blocking actions of, 261f
 Montelukast, for asthma, 189
 "Monday disease"
 definition of, 109f
 nitrate therapy and, 113
 Monkhood (aconite), toxicity of, 544f
 Monoamine oxidase (MAO)
 blockade of, autonomic activity and, 78-79
 in catecholamine metabolism, 47, 79
 in histamine metabolism, 158
 Monoamine oxidase inhibitors (MAOI), 270, 274f
 autonomic activity and, 78-79
 classification/pharmacokinetics of, 270
 clinical uses of, 272
 definition of, 269f
 drug interactions and, 273, 273f, 532f
 metabolic clearance and, 533
 in hypertension, 102
 mechanism of action of, 270f, 271f
 toxicity of, 273
 Monobactam, 378, 380f
 Monoclonal antibodies, 498f, 558
 in cancer chemotherapy, 484, 484f
 in immunosuppressive therapy, 497-498, 498f
 Monoclonal anti-T cell antibodies, use of action of, 495f
 Monocyte/macrophage colony stimulating factor (M-CSF), 300, 494f
 Monoiodotyrosine (MIT), 337
N-Methyl-DL-arginine (L-NMMA), nitric oxide synthase inhibited by, 181
 Monotherapy, for hypertension, 104
 Mometasone, 176, 177, 177f, 190, 190f
 for asthma, 177, 190, 190f
 Mood, anxiolytic hypothesis of, 269
 definition of, 269f
 MOPT regimen, 485
 methochloramine is, 479
 prednisone in, 483
 procaine in, 479
 vincristine in, 482

- Morizine, 135
 mechanism of action of, 135, 135/
 Morphine
 abuse of, 289, 558
 for analgesia, 281, 282, 283/
 for anesthesia, 231, 234a, 282
 clinical uses of, 282
 effects of, 281
 overdose/toxicity of, 519/
 pharmacokinetics of, 279
 Motility, gastrointestinal, drugs affecting, 520-527
 Moon sickness
 antimuscarinic drugs for, 70, 70/
 11-blockers for, 125
 scopolamine for, 70, 70/
 Mounian sickness, carbonic anhydrase inhibitors for, 145
 Movement disorders, 252, 252/
 See also specific disorder
 drugs used in, 252-259, 252/
 Moxifloxacin, 405-406, 406/
 6-MP (mercaptopurine), 480-481, 508
 azathioprine metabolized to, 496
 site of action of, 496/
 toxicity of, 481, 483/
 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), parkinsonism caused by, 253
 MSA (membrane stabilizing activity), 91, 91/
 definition of, 88/
 Mu (μ) receptors, 199, 280
 activation of, 280-281, 281/
 agonist-antagonists/partial agonists affecting, 282
 Multicompartment distribution, 6, 7/
 Mumps, immunization against, in children, 540/
 Mupirocin, 440, 442/
 Murex, definition of, 374/
 Muromono-CD3, 497, 498a, 500/
 Muscarinic, 59, 64/
 Muscarinic agonists, 60, 64/
 definition of, 59/
 mechanism of action of, 60, 61/
 tissue and organ effects of, 62
 toxicity of, 62
 Muscarinic antagonists (antimuscarinic drugs), 69-71, 69/
 for acid-peptic disease, 71, 526/
 for asthma, 71, 184, 185, 186/
 187-188, 190/
 classification/pharmacokinetics of, 69, 69/
 clinical uses of, 70-71, 70/
 contraindications for, 71
 drug interactions and, 532/
 effects of, 69-70, 70, 187, 285
 hallucinations caused by, 291
 mechanism of action of, 69, 187, 285
 for parkinsonism, 70, 70, 255, 258/
 toxicity of, 71, 187, 285, 519/
 Muscarinic receptors, 48, 48a, 60, 61/
 See also Muscarinic agonists; Muscarinic antagonists
 anticholinergics affecting, 271-272, 271/
 antipsychotic drugs affecting, 261a, 262
 in central nervous system, 198, 199/
 muscarinic antagonist classification and, 69
 signaling, 16/
 uninnervated, in vasodilation, 62
 Muscles
 action affecting, 360
 skeletal
 direct-acting enolismimetics affecting, 61a
 drugs causing relaxation of, 244-251, 245/
 248, *See also Skeletal muscle relaxants*
 smooth
 ethanol affecting, 214
 nitric oxide affecting, 181
 opioids affecting, 281
 Muscle contraction, in anaplastic drug mechanism of action, 456, 458
 Muscle relaxants, 244-251, 245/
 248, *See also Skeletal muscle relaxants*
 Muscle spasms, drugs used in, 239a, 244, 245/
 247-248, 248/
 See also Skeletal muscle relaxants
 Musculoskeletal system, thyroid hormones affecting, 338/
 Mushroom poisoning, 520/
 milk thistle for, 545
 Mutagenesis, drug testing for identification of, 40-41
 Mutagenic, definition of, 39/
 MW (molecular weight), 1
 Myasoma pravis, edrophonium in diagnosis of, 63
 Myasthenia gravis, definition of, 59/
 edrophonium in diagnosis of, 63
 Myoconstrictor interactions, drugs used in, 411-418, 411/
 414, *See also specific agent and specific infection*
 atypical infections and, 411/
 414, 414/
 Myocardial infarction complex (MIAC) infection, drugs used in, 414, 414/
 Mycophenolate mofetil, 496, 500/
 site of action of, 495, 495
 Mycoses, drugs used in, 419-426, 419/
 422, *See also specific infection*
 systemic
 for superficial infections, 422, 422/
 for systemic infections, 419-421, 419/
 422/
 topical, 422/
 Mydriasis, sympathomimetics for production of, 52, 82/
 Mydriatic, definition of, 68, 78/
 Myeloid growth factors, 300, 301/
 Myocardial infarction, aspirin in prevention of, 301
 Myocardial infarction, aspirin in prevention of, 301
 Myocardial resuscitation, 111, 115
 definition of, 109/
 Myocardial status
 definition of, 120/
 drugs used in, 220/
 222, *See also Antiepileptic drugs*
 Myxedema, 337, *See also Hypothyroidism*
 N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, 190, 199/
 ethanol affecting, 214
 N₁ receptors, 48, 61/
 N₂ receptors, 48, 61/
 Na⁺/Ca²⁺ exchanger (sodium-calcium exchanger)
 in cardiac electrical activity, 132, 133/
 in cardiac glycoside mechanism of action, 122, 123/
 definition of, 119/
 Na⁺/K⁺ ATPase (sodium pump)
 in cardiac electrical activity, 133, 133/
 in cardiac glycoside mechanism of action, 121-122, 122/
 denaturation of, 119/
 N-acetylprocainamide (NAPA), cardiac action potential affected by, 133
 NAD, in ethanol metabolism, 213-214, 213/
 Nadolol, 90, 91, 93/
 clinical uses of, 92/
 pharmacokinetics of, 91, 91/
 toxicity of, 92
 Nafarelin, 332, 334, 488/
 in cancer chemotherapy, 484, 484/
 Nafclon, 376, 380, 559/
 pharmacokinetics of, 375
 toxicity of, 377
 Nalmefene, 283, 558/
 antagonist activity of, 282, 283/
 receptors affected by, 282
 Nalidixic acid, 441, 442/
 Naloxone, 282, 283, 559/
 for opioid reversal, 251, 282, 283, 283, 510, 521/
 agonist-antagonist drugs and, 282, 283
 withdrawal and, 294

- Naltrexone, 283, 283i
for alcoholism, 215, 283
- NANC (nonadrenergic, noncholinergic) transmission, 49
- NAPA (*N*-acetylprocainamide), cardiac action potential affected by, 137
- Nagexen, 323, 327i
pharmacokinetics/clinical uses of, 323
- Naratriptan, 161, 164i
- Narcan (naloxone), 283, 283i, 559
for opioid reversal, 233, 282, 283, 283i, 518, 521i
- agonist-antagonist drugs and, 282, 283
- withdrawal and, 290
- Narcolepsy, amphetamines for, 81, 82i
- Narcosis, opioids causing, 281
- Natriuretic peptide/hormone
anal., 169
brain, 169
C-type, 169
- Natural killer (NK) cells, 492, 493i
- Nausea, opioids causing, 281
- NDA (New Drug Application), 40, 41i
definition of, 39i
- NE (norepinephrine), 46f, 47-48, 51i, 83i, 198, 199i, 556
cardiovascular effects of, 80-81, 81i
in central nervous system, 198, 199i
chemistry of, 79
clinical uses of, 82i
drugs affecting, 45
feedback control of, 50, 52i
heterocyclic antidepressants affecting, 270f, 271, 271i
mood and, 260
pharmacokinetics of, 79, 82i
tricyclic antidepressants affecting, 271, 271i
- Necator americanus* (hookworm) infection, 468-469
drugs used in, 469i
- Nedocromil, 188-189, 190i
for asthma, 184, 185f, 188-189, 188f, 190i
- Nefazodone, 270, 274i
classification/pharmacokinetics of, 270
drug interactions and, 272, 273i
mechanism of action of, 271i
toxicity of, 272
- Nefopam, 433, 434i
- Nematode infections, drugs used in, 468-471, 469i
- Neomycin, 397i
clinical uses of, 396, 396i
toxicity of, 397
- Neonates. *See also* Fetus: Pregnancy antimicrobial therapy in, 449 chloramphenicol use in (gray baby syndrome), 387
- maternal cocaine/amphetamine addiction affecting, 290-291
- maternal use of sulfonamides and, 405
- opioid withdrawal in, 208, 290
- Neoplasia, ethanol use and, 215
- Neostigmine, 59, 63, 64i, 559
autonomic transmission affected by, 51i
clinical uses of, 62i, 63
for neuromuscular blockade reversal, 246
spectrum of action/pharmacokinetics of, 60i
- Nephrogenic diabetes insipidus
definition of, 144i
lithium causing, 151, 264
salt restriction/diuretics in management of, 151
- Nephrotoxicity
of aminoglycosides, 397
of amphotericin B, 420
of sulfonamides, 405
of tetracycline, 388
- Nerve fibers, local anesthetics affecting, 239, 240i
- Nervous system
autonomic, 44-58. *See also* Autonomic nervous system
central, drugs acting in, 195-283. *See also* Central nervous system
enteric, 45
alpha and beta receptors in, 80
- Netilmicin, 397i
clinical uses of, 396, 396i
group transferase susceptibility and, 395
- Neuraminidase inhibitors, 433, 434i
mechanism of action of, 427f, 433
- Neurolept analgesia, 233
- Neuroleptic malignant syndrome, 263
- Neuroleptics, 260-263. *See also* Antipsychotic drugs
- Neuromuscular blockade, aminoglycosides causing, 397
- Neuromuscular blocking drugs, 69f, 72, 73i, 244, 244-247, 245f, 246i, 247i, 248i
autonomic effects of, 246, 247i
classification of, 244, 245f
drug interactions of, 247
mechanism of action of, 245, 245f, 246, 246i
pharmacokinetics of, 245, 246
reversal of blockade caused by, 246
toxicity of, 246, 247i
- Neuropathy, peripheral
stavudine causing, 431
zalcitabine causing, 431
- Neuroepinephrine, 168i, 179
as cotransmitter, 48
- Neurotransmission, as cotransmitter, 48
- Neurotoxicity, of amphotericin B, 420
- Neurotransmission, in antiparasitic drug mechanisms of action, 456i, 458
- Neurotransmitters, 46-48, 46f, 198-200, 199i. *See also* specific type
criteria for status as, 198
drugs affecting, 49, 51i
false
definition of, 98i
MAO inhibitors causing formation of, 102
ion-channels coupled to, 196, 196i
peptide, 199i, 200
- Neutropenia
definition of, 296i
myeloid growth factor therapy for, 300
- Nevirapine, 432, 434i
- New Drug Application (NDA), 40, 41i
definition of, 39i
- Newborns. *See also* Fetus: Pregnancy antimicrobial therapy in, 449 chloramphenicol use in (gray baby syndrome), 387
hemolytic disease of, Rh (D) immune globulin (Rh, GAM) in prevention of, 487, 539i
maternal cocaine/amphetamine addiction affecting, 290-291
maternal use of sulfonamides and, 405
opioid withdrawal in, 290
- Niacin (nicotinic acid), 559
lipid-modifying effects of, 315f, 317i, 318, 319i
- Nicotinamide, 469i, 472
- Nicotinic, 59, 64i, 506. *See also* Nicotinic agonists
abuse of, 290, 292i
addiction to, nicotinic receptors and, 72
autonomic transmission affected by, 51i
as insecticide, 506
spectrum of action/pharmacokinetics of, 60i
toxicity of, 62, 506
- Nicotinic acid (niacin), 559
lipid-modifying effects of, 315f, 317i, 318, 319i
- Nicotinic agonists, 60, 64i. *See also* Nicotine
antiparasitic effects of, 456
definition of, 59i
mechanism of action of, 61, 61i
tissue and organ effects of, 62
toxicity of, 62
- Nicotinic antagonists, 69f, 71-72, 72i, 73i
for hypertension, 100
- Nicotinic receptors, 48, 48i, 60, 61, 61i
in central nervous system, 198, 199i

- Nifedipine, 105r, 113, 115r, 559
adverse effects of, 100r
for angina, 113, 114, 115r
compensatory responses to, 100r
effects of, 114
for hypertension, 103, 105r
- Nifurtimox
antiparasitic action of, 456r, 457r, 464r, 464r
for trypanosomiasis, 456r, 464r
- Nighthade
poisoning caused by, 520r
potweed, toxicity of, 544r
- Nitroglycerin, 113
- Nitrate tolerance, 113
definition of, 109r
- Nitrates, 111–112, 115r
for angina, 111–112, 115r
classification of, 111–112
clinical uses of, 112–113
effects of, 112, 114r
mechanism of action of, 112
nitric oxide released from, 112, 181
pharmacokinetics of, 111–112, 112r
sildenafil interaction and, 113
toxicity of, 113
- Nitrazepam, 208r, 223r
- Nitric oxide, 180–183, 559
clinical applications of, 182
effects of, 181–182
endogenous, 181
exogenous (nitric oxide donors), 181
clinical uses of, 182
definition of, 181r
inhibitors of, 182
vasodilation caused by, 62, 181
antihypertensive drug actions and, 102, 102r, 103
histamine and, 158
nitrate mechanism of action and, 112
- Nitric oxide donors, 181
clinical uses of, 182
definition of, 181r
- Nitric oxide gas (INOmax), clinical uses of, 182
- Nitric oxide synthase (NOS), 181
- Nitroes
cause of, 291
for cyanide poisoning, 113
nitric oxide released from, 181
toxicity of, 113
- Nitrofurantoin, 440–441, 442r
- Nitrogen mustard, in cancer chemotherapy, 478, 486r
- Nitrogen oxides/nitrogen dioxide (NO_x), 505
- Nitroglycerin, 359
for angina, 111–113, 115r
classification/pharmacokinetics of, 111–112, 112r
for congestive heart failure, 125, 125r
effects of, 112
formulations of, 111–113, 112r
tolerance to, 113
- Nitroimidazoles, 442r, 457r. *See also* Metronidazole
- Nitroprusside, 105r
antiparasitic action of, 456r, 457r
Nitroprusside, antiparasitic action of, 456r, 457r
properties of, 441, 442r
- Nitroprusside, 105r
adverse effects of, 100r, 103
compensatory responses to, 100r
for congestive heart failure, 125, 125r
for hypertension, 103, 105r
nitric oxide released from, 181
Nitrosoureas, in cancer chemotherapy, 478, 486r
- Nitrous oxide, 230, 231r, 234r
abuse of, 291, 292r
effects of, 232
solubility/speed of anesthesia induction and, 230, 230r, 231r
toxicity of, 232
- Nitazepam, 160, 164r
- NK (natural killer) cells, 492
- NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) receptors, 198, 199r
- ritonavir, 234
- (-)-NMA (*N*-methyl-L-arginine), nitric oxide synthase inhibited by, 181
- nNOS, 181
- NNRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors), 431–432, 434r
in combination therapy, 428, 429r, 432
- NO (nitric oxide), 180–183, 559
clinical applications of, 182
effects of, 181–182
endogenous, 181
exogenous (nitric oxide donors), 181
clinical uses of, 182
definition of, 181r
inhibitors of, 182
vasodilation caused by, 62, 181
antihypertensive drug actions and, 102, 102r, 103
histamine and, 158
nitrate mechanism of action and, 112
- NO_x (nitrogen dioxide), 505
- Nodal reentry/tachycardia, 131
calcium channel blockers for, 135r
definition of, 130r
- Nonadrenergic, noncholinergic (NANC) transmission, 49
- Nondepolarizing blockade, definition of, 68r, 244r
- Nondepolarizing neuromuscular blocking drugs, 245, 245r, 248r. *See also* Neuromuscular blocking drugs
autonomic effects of, 247r
mechanism of action of, 245, 245r, 246r
pharmacokinetics of, 245
- Non-Hodgkin's lymphoma, anti-cancer drugs for, 481r
combination therapy, 485
- Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), 431–432, 434r
in combination therapy, 428, 429r, 432
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 175r, 176–177, 322–324, 322r, 327r
antiplatelet action of, 300
classification of, 322–323
clinical uses of, 323
definition of, 174r
drug interactions and, 532r
effects of, 323
for gout, 326, 326r, 327r
mechanism of action of, 175r, 308, 323
peptic ulcer associated with use of, misoprostol for prevention of, 176
pharmacokinetics of, 323
toxicity of, 308, 323–324
- Noradrenergic (adrenergic) transmission, 46f, 47–48, 198, 199r
drugs affecting, 48r
- Norepinephrine, 46f, 47–48, 51r, 83r, 198, 199r, 559
cardiovascular effects of, 30r, 83r, 83r
in central nervous system, 195, 195r
chemistry of, 79
clinical uses of, 83r
drugs affecting, 48r
feedback control of, 50, 52r
heterocyclic amide/precursors affecting, 270r, 271, 271r
mood and, 269
pharmacokinetics of, 79, 82r
tricyclic antidepressants affecting, 271, 271r
- Norethindrone, 352, 356r
as suicide inhibitor, 36
- Norflaxacin, 405–406r
- Norflurazepam, 352, 356r
- (-)-Norgestrel, 352, 356r
for postcoital contraception, 352
- Norgestrel implants, 352, 359r
- Normal sinus rhythm, 131, 132r
- Normetanephrine, catecholamine metabolism producing, 47
- Nutrition, 234r
- mechanism of action of, 271r
- NOS (nitric oxide synthase), 181
- NPH insulin (insulin protaphen suspension), 261, 261r, 265r
exaggeration of action of, 262r
- NPY (neuropeptide Y), 168r, 170r
as cotransmitter, 48r
- NRRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors), 431–432, 434r
in combination therapy, 428, 429r, 430, 431

- NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). 175f, 176-177, 333-334, 332f, 327f
- antiplatelet action of. 306
- classification of. 322-323
- clinical uses of. 323
- definition of. 174f
- drug interactions and. 332f
- effects of. 323
- for gout. 322, 326, 326f, 327f
- mechanism of action of. 175f, 308, 323
- peptic ulcer associated with use of. 323
- misoprostol for prevention of. 176
- pharmacokinetics of. 323
- toxicity of. 305, 323-324
- NSR (normal sinus rhythm). 131, 137f
- Nucleoside phosphotransferases: in antiparasitic drug mechanism of action. 456f, 457
- Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). 430-431, 434f
- in combination therapy. 428, 429f, 430, 431
- Nutritional supplements. 542-545
- interactions of with other drugs. 533, 534f
- purified. 543, 546-547
- Nystatin. 424, 422f
- O, (xoanes). 505
- Obesity, amphetamines in management of. 81, 82f
- Obstetric bleeding, ergot alkaloids in control of. 163
- Occupational toxicology, definition of. 504f
- Octopamine, MAO inhibitors causing formation of. 102
- Occlusives. 332, 334f
- Ocular infections, sulfonamides for. 40f
- Ofloxacin. 405-406, 405f
- for tuberculosis. 413, 414f
- 25(OH) D_3 (calcitriol)/25-hydroxyvitamin D_3 . 369, 371f
- 1,25(OH) $_2D_3$ (calcitriol)/1,25-dihydroxyvitamin D_3 . 369, 371f
- 24,25(OH) $_2D_3$ (calcitriol)/24,25-dihydroxyvitamin D_3 . 369, 371f
- Olanzapine. 260, 264f, 555
- receptor blocking actions of. 261, 261f
- Olanzapine, poisoning caused by. 320f
- Omega, benzazepine receptors, in polydipsia and zaxiphon mechanism of action. 20f
- Omeprazole. 526, 525f
- On-off phenomena, with levodopa. 253
- Onnecene (vinorelbine). 493f, 494f, 495f
- Ondansetron. 158f, 161, 161f, 164f, 555
- antiemetic action of. 327
- clinical uses of. 161
- metabolism of. 161
- toxicity of. 163
- Ophthalmology. See also Eye
- ophthalmic. 176
- Opiates. 275. See also Opioids
- definition of. 279, 279f
- Opioid agonist-antagonist drugs. 282-283, 283f. See also Opioids
- definition of. 279f
- Opioid agonists. See also Opioids
- definition of. 279f
- partial. 282-283, 283f
- definition of. 279f
- Opioid antagonists. 283, 283f
- definition of. 279f
- Opioid peptides (opioids). 199f, 200, 279, 280f
- definition of. 279f
- Opioid receptors. 279-280
- activation of. 280-281, 281f
- agonist-antagonist/partial agonists. 282f
- Opioids (opioid analgesics). 278-287
- 179f, 283f
- abuse of. 284-290, 292f
- for anesthesia. 233, 234f, 235f
- antidiarrheal action of. 261, 262, 263f
- classification of. 278, 279f
- clinical uses of. 282
- definition of. 279, 279f
- dependence on. 281-282
- metabolism of. 282
- drug interactions and. 282
- effects of
- abuse and. 289
- acute. 281
- chronic. 281-282
- mechanism of action of. 279-281, 280f, 281f
- naloxone for reversal of. 283, 282f, 283f, 518, 521f, 559
- overdose of. 282, 289f, 519f
- pharmacokinetics of. 279
- toxicity of. 262, 519f
- withdrawal from. 282, 284-290, 289f
- Opicapone (opioid peptidase). 199f, 200, 277, 280f
- definition of. 279f
- Opelvetin (interleukin-1 [IL-1]). 305, 301f, 494f
- Oral antidiabetic drugs. 360f, 361-364, 362f, 364f
- aldehyde dehydrogenase affected by. 364
- antidiabetic therapy and. 36f
- Oral contraceptives. 351f, 351-353, 350f
- antidromic effects of. 350
- estrogens in. 350, 351f, 352
- mechanism of action of. 351f, 352
- other clinical uses of. 352
- progestins in. 351f, 352
- toxicity of. 352-353
- Oral route of drug administration. 4
- for nitroglycerin. 112, 112f
- Organ transplantation
- immunosuppressants for. 496
- passive immunization for (immune globulin). 539f
- Organic lead poisoning. 513
- Organic mercury poisoning. 513
- Organic nitrates. abuse of. 291
- Organophosphates. 63, 64f, 506
- aging of. 63
- definition of. 59f, 64f
- definition of. 59f
- as insecticides. 506
- mechanism of action of. 63, 506
- toxicity of. 63, 506, 519f
- pralidoxime for. 63, 72, 506, 521f
- Oxithine decarboxylase, in antiparasitic drug mechanism of action. 456f, 457
- Oxosuccinate (α -acid-glycoprotein). 13
- Orphan drugs. 41
- definition of. 39f
- Orphenadrine, for parkinsonism. 256f
- Orthostatic (postural) hypotension
- alpha-blocking drugs causing. 90
- antipsychotic drug toxicity and. 262-263
- definition of. 84f, 90f
- ganglion-blocking drugs causing. 72
- levodopa causing. 254
- midodrine for. 82
- Osetamivir. 429f, 433, 434f, 559
- Osmolar gap, in poison identification. 518
- Osmotic diuretics. 158, 151f
- Osteoporosis
- bisphosphonate therapy for. 371
- glucocorticoid use and. 370
- hormone replacement therapy in prevention of. 350-351, 351f, 370
- parathyroid hormone analog for. 369
- vitamin D supplements for. 370
- Osteum media, antimicrobial prophylaxis for. 451f
- Ototoxicity, of aminoglycosides. 397
- Ovarian
- for congestive heart failure. 125f
- pharmacokinetics of. 122f
- Ovarian failure, premature, estrogens for. 350
- Ovarian hormones. 350-354, 350f, 351f. See also Estrogens
- Progesterone
- Ovarian hyperstimulation, GnRH agents and. 332

- Partial seizures**
 complex
 definition of, 220r
 drugs used in, 222. *See also* Antiepileptic drugs
 drugs used in, 220r, 222. *See also* Antiepileptic drugs
 simple
 definition of, 220r
 drugs used in, 222. *See also* Antiepileptic drugs
- Partial thromboplastin time (PTT)**
 definition of, 304r
 heparin action measured with, 306
- PAS (α -aminosalicylic acid), for tuberculosis**
 definition of, 536, 539r
- Patent ductus arteriosus**
 definition of, 174r
 indomethacin for closure of, 177
- PCIE, maintaining, 176**
- PBP's (penicillin-binding proteins)**
 definition of, 374r
 structural change in, microbial resistance and, 376
- PBSC's (peripheral blood stem cells)**
 definition of, 296r
 myeloid growth factors affecting, 300
- PCBs (polychlorinated biphenyls)**
 507
- PCDD's (polychlorinated dibenzo-p-dioxins)**
 507
- PCP (phenylcyclidine), abuse/toxicity of, 291, 292r, 519r, 520r**
- PCT (proximal convoluted tubule), transport mechanisms of, 144-146, 145f**
- PDE (phosphodiesterase), 186f, 187**
 definition of, 184r
- PDE (phosphodiesterase) inhibitors, 186f, 187**
 for asthma (methylxanthines), 187
 for congestive heart failure, 120, 125
 definition of, 119r
- Peak concentration/levels**
 definition of, 21r
 therapeutic window and, 25
- Penicillins**
 324r, 327r, 512, 521r, 560
- as chelator, 512, 521r**
 mechanism of action of, 324r
 pharmacokinetics/clinical uses of, 325
 toxicity of, 324r, 512
 for Wilson's disease, 256, 256r, 512
- Penicillin-binding proteins (PBPs)**
 375, 376f, 377
 definition of, 374r
 structural change in, microbial resistance and, 376
- Penicillin G, 376, 380r, 560**
 pharmacokinetics of, 375
 resistance to, 376
 for rheumatic fever prophylaxis, 451r
- Penicillin V, 376, 380r**
- Penicillins (beta-lactamases), 375, 376f**
 definition of, 374r
 inhibitors of, 375-376, 379, 380r
 Penicillins, 375-377, 375f, 380r
 bacterial cell wall synthesis inhibited by, 374-376, 376f
 classification of, 375
 clinical uses of, 376-377
 mechanisms of action of, 375-376, 376f
 pharmacokinetics of, 375
 resistance to, 375-376
 for rheumatic fever prophylaxis, 451r
 toxicity of, 377
- Penicilloic acid, 377**
- Penis, autonomic control of, 50r**
- Pennyroyal, toxicity of, 544r**
- Penamidine**
 for leishmaniasis, 465
 for pneumocystis and toxoplasmosis, 463, 464r
 for trypanosomiasis, 464, 464r
- Pentavalent antimony (sodium stibogluconate), for leishmaniasis, 464r, 465**
- Pentazocine, 283r**
 analgesic activity of, 282, 283r
 receptors affected by, 282
- Pentobarbital, 208r**
 abuse of, 292r
 withdrawal from, 207
- Pentoxyfylline, 187**
- Peptic ulcer disease (acid-peptic disease)**
 definition of, 157r
 drugs used in, 525-526, 526f
 anacids, 525, 526f
 antibiotics (*Helicobacter pylori* infection), 526
 antismearic drugs, 71, 526f
 H₂ blockers, 160, 526f
 proton pump inhibitors, 526, 526f
 sucralate, 525-526
 NSAID-related, misoprostol for, 176
- Peptide transmitters, 199r, 200**
- Peptidergic fibers, 49**
- Peptides. *See also* specific neuropeptides (opiopeptides), 199f, 200, 209, 200r**
 definition of, 279r
 vasoactive, 168-173, 168r. *See also* Vasoactive peptides
- Peptidoglycan, definition of, 374r**
- Peptidyl dipeptidase (angiotensin-converting enzyme), 168-169**
- Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), 115**
- Pergolide, 162-163, 164r, 254, 256r, 334r**
 clinical uses of, 163, 254
 for hyperprolactinemia, 332, 334r
 for parkinsonism, 254, 256r
 toxicity of, 254
- Peripheral blood stem cells (PBSCs)**
 definition of, 296r
 myeloid growth factors affecting, 300
- Peripheral neuropathy**
 stavudine causing, 431
 zalcitabine causing, 431
- Peripheral vascular resistance, in congestive heart failure, 120**
- Permeation, 2**
- Pernicious anemia, 297**
 definition of, 296r
 vitamin B₁₂ for, 298
- Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR- α)**
 definition of, 314r
 fibric acid derivatives as ligands for, 316f, 318
- Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ), thiazolidinedione mechanism of action and, 363**
- Perphenazine, 264r**
- Pesticides, 506-507**
 botanical, 506-507
 carbamates/cholinesterase inhibitors, 63, 506
 chlorinated hydrocarbons, 506
 toxicity of, 63, 506
- PGE₁, 177r**
 clinical uses of, 176
 effects of, 175
- PGE₂, analog (misoprostol), clinical uses of, 176**
- PGE₂, 177r**
 clinical uses of, 176
 effects of, 175-176, 176r
- PGF_{2 α} , 177r**
 clinical uses of, 176
 effects of, 175-176, 176r
 for glaucoma, 92r
- PGL (prostaglandin), 174, 177r, 561**
 clinical uses of, 176
 effects of, 175, 176r
 inhibition of, 175f, 176-177
 synthesis of, 175, 175f
- P-glycoprotein transport molecules, 2**
- P-glycoproteins (P-gp)**
 definition of, 33r
 intestinal, inhibitors of, 35
- pH**
 of medium, lipid solubility and, 2, 3f
 of tissue, local anesthetics affected by, 235
- Pharmacodynamic drug interactions, 533-534**
 definition of, 531r

- Pharmacodynamics**, 16-29
agonist/partial agonist and, 11, 14, 14f, 88f
antagonists and
chemical, 11f, 14
competitive and irreversible
pharmacologic, 11f, 14, 15f
physiologic, 11f, 14
definition of, 1f
definitions of terms used in, 1f
effectors and, 1f
efficacy and, 11f, 12, 13f
graded dose-drug binding relationships/binding affinity and, 12, 13f
graded dose-response relationships and, 11f, 12, 12f
inert binding sites and, 11f, 13
of poisons (toxicodynamics), 517-518
potency and, 11f, 12, 12f, 13f
quantal dose-response relationships and, 11f, 12, 13f
receptors and, 11f. *See also* Receptor state, 11f, 13, 13f
signaling mechanisms and, 15-16, 15f, 16f
therapeutic index/therapeutic window and, 14
- Pharmacokinetic drug interactions**, 531-533
definition of, 531f
Pharmacokinetic selectivity, definition of, 68f
- Pharmacokinetics**, 20-32
definition of, 1f
definitions of terms used in, 1f
drug absorption, 3-4
drug distribution, 4-5, 5f
drug elimination, 5-6, 6f
drug metabolism, 5, 32-38
models of, 6, 7f
of poisons (toxicokinetics), 517
- Pharmacologic antagonists**
competitive and irreversible, 11f, 14, 15f, 88f
definition of, 11f
- Pharmacologic profile**, in drug evaluation, 40
- Pharmacology**
definition of, 1f
principles of, 1-10
- Phase I to IV clinical trials**, in drug evaluation, 40f, 41f
definition of, 39f
- Phase I reactions**, 33, 34f
definition of, 33f
- Phase II reactions**, 33, 34f
definition of, 33f
- Phenacetic acid**, 325, 327f
- Phenazines**, for leprosy, 414f
- Phencyclidine (PCP)**, abuse/toxicity of, 29f, 29f, 518f, 520f
- Phenelzine**, 270, 274f
classification/pharmacokinetics of, 270
- Phenformin**, oxidation of, genetic factors affecting, 35
- Phenmetrazine**
abuse of, 292f
clinical uses of, 30f
pharmacokinetics of, 32f
- Phenobarbital**, 200f, 22f, 56f
anesthetic action of, 20f, 22f, 22f, 22f
mechanism of, 22f
clinical uses of, 20f, 22f
drug interactions and, 22f
mechanism of action of, 22f
metabolism/excretion of, 20f
for status epilepticus, 22f
toxicity of, 22f
- Phenols**
for anesthesia, 294f
antiseptics/disinfectants
properties of, 442f
chlorinated, antiseptics/disinfectants
properties of, 442, 442f
- Phenothiazines**, 260, 264f. *See also* Antipsychotic drugs
antiemetic action of, 262, 527
for Huntington's disease, 255
parkinsonism caused by, 253
receptor blocking actions of, 261f
for Tourette's syndrome, 255, 255f
toxicity of, 262, 262f, 263f
- Phenoxyacetic acids**, 507
- Phenoxybenzamine**, 88, 93f, 161, 566
clinical uses of, 90, 162
effects of, 161
as 5HT blocker, 161
mechanism of action of, 89, 161
pharmacokinetics of, 89
- Phenylaximide**, 223f
- Phentermine**, dexfenpropamine with ("fen-phen"), 161
- Phenoxamine**, 88, 93f
autonomic transmission affected by, 51f
clinical uses of, 90
epinephrine reversal and, 89f
pharmacokinetics of, 89
- Phenylouzone**, toxicity of, 324
- Phenylephrine**, 83f
alpha-blockers affecting response to, 89-90, 89f
cardiovascular effects of, 81
clinical uses of, 82, 82f
for glaucoma, 82
ocular hypertension of, 82
pharmacokinetics of, 82f
spectrum of action of, 79
vascular effects of, 80
- Phenylpropylamines**. *See also* Amphetamines
central nervous system effects of, clinical uses and, 81-87
chemistry/pharmacokinetics of, 79
definition of, 76f
toxicity of, 83
- Phenytion**, 222, 223f, 560
anesthetic action of, 220, 222, 223f
mechanism of, 22f
clinical uses of, 222
for digoxin-induced arrhythmia, 182
drug interactions and, 222f
metabolic clearance/enzyme induction and, 222f
mechanism of action of, 22f
pharmacokinetics of, 22f
for status epilepticus, 222
serotopony of, 222
toxicity of, 222f
- Phlebotomy**
alpha-blocking drugs for presurgical management of, 90
definition of, 88f
tubal for, 91-92
- Phobic disorders**, benzodiazepines, for, 207
- Phosphates**, 63
- Phosphatidylinositol cascade**. *See also* Diacylglycerol; Inositol-1,4,5-trisphosphate
in eicosanoid mechanism of action, 175
- Phosphodiesterase (PDE)**, 186f, 187
definition of, 184f
- Phosphodiesterase (PDE) inhibition**, 186f, 187
for asthma (methylxanthines), 187
for congestive heart failure, 120, 125
definition of, 119f
- Phospholipase A**
definition of, 174f
in eicosanoid synthesis, 175, 175f
inhibition of, 175f, 176-177
by glucocorticoids, 189
- Phospholipase C**, in muscular mechanism of action, 60
- Phospholipase inhibitors**, 175f, 176-177, 177f
- Phosphotransferases**, nucleoside, in antiparasitic drug mechanism of action, 450f, 451f
- Photosensitivity**, tetracyclines causing, 388
- Physiologic antagonists**, 14
definition of, 11f
- Physiologic dependence**
with agonist-antagonist opioids, 283
definition of, 204f, 213f, 288f
with ethanol, 214, 289
with opioids, 281-282, 289
with sedative-hypnotics, 207, 25f
- Physiologic tremor**, drug therapy of, 282
- Physostigmine**, 63, 64f, 521f, 566
as antidote, 521f
clinical uses of, 62f, 63f
for glaucoma, 62f, 92f
spectrum of action/pharmacokinetics of, 60f
toxicity of, 63f
- Pyonadonals**, 310, 310f

- Pica, definition of, 511r
 PTH (parathyroid-inhibiting hormone).
 331r, 332r. *See also*
 Dopamine
 Pilocarpine, 59, 64r, 560
 for glaucoma, 62r, 92r
 spectrum of action/pharmacokinetics of, 60r
 Pimozide, 260, 264r
 for Tourette's syndrome, 255, 256r
 Pindolol, 90, 91r, 143r
 Pancytosis, 2
 Pinworm (*Enterobius vermicularis*)
 infection, 465-469
 drugs used in, 469r
 Pioglitazone, 362r, 363, 365r, 560
 Pipecuronium, autonomic effects of,
 247r
Piper methysicum (kava), 543r, 545
 drug interactions and, 534r, 545
 Piperacillin, 377, 380r, 560
 Piperazines, 264r, 469r, 470
 antipsychotic action of, 456r, 458,
 469r, 470
 Piperidine phenothiazines, 264r
 Piroxicam, 69, 73r
 clinical uses of, 71
 Piroxicam, pharmacokinetics/clinical
 uses of, 323
 Pits (protease inhibitors), 432-433,
 434r
 in combination therapy, 428, 429r,
 432, 433
 mechanisms of action of, 427r, 432
 Pituitary diabetes insipidus
 antidiuretic hormone agonists for,
 151
 definition of, 144r
 desmopressin for, 337
 pituitary hormones, 331r, 333, 334r
 $\sigma K_{1/2}$ of drug
 lipid solubility and, 2, 3r
 of local anesthetics, 238
 Placebo, definition of, 39r
 Plant alkaloids
 in cancer chemotherapy, 482,
 486r
 as insecticide (pyrethrum),
 506-507
 Plant poisoning, 520r
 Plasma, physical volume of, 5r
 Plasma cells, 493, 493r
 Plasma cholinesterase (pseudo-
 cholinesterase)
 in ester hydrolysis, genetic factors
 affecting, 34
 in tucyrylcholine metabolism, 34,
 346
 genotypic variations and, 418r
 Plasma concentration, clearance and,
 22-23, 23r
 Plasma, thrombolytic agents affect-
 ing, 308-309, 309r
 Plasmodium species infections, drugs
 used in, 456r, 460-462,
 466r
 Platelet aggregation, drugs affecting
 (antiplatelet drugs), 304,
 305r, 387-388, 310r
 aspirin, 177, 308, 310r, 323
 Platinum complex, in cancer
 chemotherapy, 486r
 Plexus of Auerbach, 45
 Plexus of Meissner, 45
 Plumbism, 512-513
 definition of, 511r
 Pneumococci (*Streptococcus pneu-
 moniae*)
 immunization against, 539r
 resistant strains of, 376
 Pneumocystis (*Pneumocystis infec-
 tion*), drugs used in,
 463-464, 464r
 Podophylotoxins, in cancer
 chemotherapy, 482, 486r
 cell cycle kinetics and, 478r
 Poisoning, 517-524. *See also specific*
 compounds and Toxicity;
 Toxicology
 causes of death and, 518
 patient management and, 518-521
 antidotes in, 520, 521r
 decontamination in, 519-520
 elimination enhancement in, 520
 maintenance of vital functions
 in, 518
 poison identification in,
 518-519, 519r
 toxic syndromes associated with,
 518, 519r
 toxicodynamics and, 517-518
 toxicokinetics and, 517
 Pokeweed, toxicity of, 544r
pol pete
 didanosine resistance and, 430
 indinavir resistance and, 432
 zalcitabine resistance and, 431
 Polio, immunization against, 540r
 Polychlorinated biphenyls (PCBs),
 507
 Polychlorinated dibenzo-p-dioxins
 (PCDDs), 507
 Polyene antibiotics, 422r
 amphotericin as, 419
 mechanism of action of, 419, 420r
 Polymyxin B, 442r
 Polymyxin E, 442r
 Polymyxins, 440, 442r
 "Poppers," abuse of, 291
 Pork tapeworm (*Taenia solium*) in-
 fection, drugs used in, 469r,
 472
 Porphyria
 acute (intermittent, bilirubinates pre-
 cipitating), 208
 chloroquine use and, 461
 Positive control, definition of, 39r
 Postantibiotic effect (PAE), 449
 of aminoglycosides, 395
 definition of, 447r
 Postcoital contraceptives, 352
 estrogens in, 351r
 Posterior pituitary hormones, 331r,
 333, 334r
 Postganglionic fibers, length of, 46
 Postganglionic neuron blocker (post-
 ganglionic sympathetic
 nerve terminal blockers),
 101-102, 105r
 definition of, 98r
 for hypertension, 101-102, 105r
 Postmarketing surveillance, in drug
 evaluation, 40r, 41
 Postsynaptic receptors, 52
 central nervous system drug action
 at, 197, 197r
 definition of, 45r
 Postural (orthostatic) hypotension
 alpha-blocking drugs causing, 90
 antipsychotic drug toxicity and,
 262-263
 definition of, 88r, 98r
 ganglion-blocking drugs causing,
 72
 levodopa causing, 254
 midodrine for, 82
 Potassium
 for arrhythmias, 139
 for digitalis toxicity, 124, 139
 local anesthetic activity affected
 by, 240
 renal tubular reabsorption of, 146,
 146r
 serum levels of, in poison identi-
 fication, 519
 Potassium channel blockers (class III
 antiarrhythmic drugs), 134r,
 137-138, 137r
 Potassium channels
 anesthetic drugs affecting, 221
 blockade of, for arrhythmias,
 137-138, 137r
 in muscular mechanism of action,
 81
 in opioid mechanism of action,
 280-281, 281r
 in vasodilator mechanism of ac-
 tion, 103
 Potassium iodide, saturated solution
 of, 339
 Potassium permanganate,
 antiseptic/disinfectant prop-
 erties of, 441
 Potassium repolarizing current (I_{Kr}),
 132-133, 133r
 class I antiarrhythmics affecting,
 134-135, 135r
 class III antiarrhythmics affecting,
 137, 137r
 Potassium-sparing diuretics,
 149-150, 151r
 definition of, 144r
 electrolyte changes produced by,
 148r
 reabsorption in cortical collecting
 channels affected by, 146,
 147r
 Potassium "wasting," 148, 148r, 149

- Potency, 12, 12f, 13/
denition of, 11f
- Potentiator, 534
- Povidone-iodine, antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442
- PP cells (pancreatic), 339
- PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α),
definition of, 314f
fibric acid derivatives as ligands for, 316f, 318
- PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ),
definition of, 314f
thiazolidinedione mechanism of action and, 363
- Pratidoxime (2-PAM), 72, 73f, 560
for organophosphate toxicity, 49, 72, 505, 521f
- Prasopexis, 254, 258f
- Pravastatin, 319f
- Pravastatin, 469f, 471, 505
antiparasytic action of, 455, 499f, 471
- Prazosin, 82, 93f, 102, 105f, 560
effects of, 50
for hypertension, 90, 102, 105f
pharmacokinetics of, 89f
- Precipitated withdrawal, with opioids, 282, 290
- Predatory bean, poisoning caused by, 320f
- Prednisolone, 190f, 345
- Prednisone, 176f, 190f, 345, 345f, 346f, 560
for asthma, 190f
in cancer chemotherapy, 431f, 483, 486f
- Immunosuppressive action of, 494, 495, 500f
- Preformed antibodies, for passive immunization, 330, 539f
- Preganglionic fibers, length of, 46f
- Pregnancy
alcohol use during, fetal alcohol syndrome caused by, 225
anticoagulant use during, 440
antimicrobial therapy during, 440
anesthetic drug use during, 221
corticosteroid use during, 307
deliviedine contraindicated in, 432
efavirenz contraindicated in, 432
ergot alkaloids causing contractions during, 165
fluoroquinolone use during, 406f
HIV transmission and, nevirapine in prevention of, 420
lithium use during, 289
metronidazole use during, 440
opioid use during, 27f
opium contraindicated in, 440
Fol(D) immunoglobulin (IgG) antibody treatment, 497, 539f
- stifnamic acid use during, 402f
teicoplanin use during, 360f
- retinol
cardiac oxygen requirement and, 110
definition of, 109f
femur-ovarian fracture, estrogen for, 360f
- Remanure vesicular base, 131
definition of, 119f
in digitalis toxicity, 123, 124f
- Resynaptic receptors, 50-52
central nervous system drug action at, 197, 197f
definition of, 45f, 88f
- Resynaptic elimination, definition of, 21f
- PRH (prolactin-releasing hormone), 331f
- Prilocaine, 241f
toxicity of, 240f
- Primidone, 222, 223f
- Prinzmetal's angina, 110f, 467, 468f
Angina
definition of, 109f
- PRN (prolactin), 331f, 332f
"low dose" (prolactin unit/7T)
definition of, 334f
warfare action, monitored by, 340f
- Probenecid, 327, 327f, 560
- Probenecid, use of action of, 316f
- Probenecid, 134-135, 134f, 560
acetylation of, genetic factors affecting, 34
clinical uses/toxicity of, 135-136
mechanism of action of, 134-135, 135f
- Probenecid, of, peroxysomal disorders and, 418f
- Procaine, 241f
pharmacokinetics of, 239f
- Proctitis, 321f, 321f, 321f, 321f
pharmacokinetics of, 325f
- Proctitis, 470, 470f, 482f
- Proctitis, 261f
- Prodrugs
decreased activation of, in cancer chemotherapy, 480f, 480f
definition of, 5
Progestins, 352, 352f
Progestins, 352, 352f
in cancer chemotherapy, 480f, 480f, 482f
clinical uses of, 352f
in oral contraceptives, 351f, 352f
Progestin, 352
Progestin, for malaria, 460, 462f
Progestin, 360f
Prolactin (PRL), 331f, 332f
Prolactin-inhibiting hormone (PIH), 331f, 332f, 332f, 332f
Dopamine
prolactin-releasing hormone (PRH), 331f
prolactinoma, definition of, 157f
- Prometazine, 164f
clinical uses of, 159f
toxicity/interactions of, 159f
- Propafenone, 135
mechanism of action of, 135f
- Propofol, clinical uses of, 71f
Propofol, for anesthesia, 233, 234f
- Propoxyphene, 283f
drug interactions and, metabolic clearance/enzyme induction and, 533
effects of, 281f
- Propylthiouracil, 90, 91, 91f, 93f, 102f, 105f, 115f, 134f, 143f, 561f
for arrhythmias, 134f, 136f
sympathetic transmission affected by, 51f
clinical uses of, 92f, 136f
drug interactions and, metabolic clearance and, 533
for hypertension, 102, 105f
for hyperthyroidism, 339, 340f
for sedative-hypnotic withdrawal, 289
toxicity of, 136-137
for tumor, 255, 256f
- Propylthiouracil (PTU), 338-339, 340f, 561f
- Prostaglandin, 36f
- Prostaglandin (PGI₂), 174, 177f, 561f
clinical uses of, 176f
effects of, 175, 176f
inhibition of, 175f, 176-177
synthesis of, 175, 175f
- Prostaglandins, 174, 177f, 561f
specific type under PG and
Eicosanoids
clinical uses of, 176f
effects of, 175-176, 176f
inhibition of, 175f, 176-177, 323f
synthesis of, 175, 175f
- Prostate cancer, anticancer drugs for, 481f, 482f
androgens, 351f, 356f, 484f
Prostate hyperplasia/hyperplasia, 351f, 356f
saw palmetto for, 346f
Prostate, for hepatic reversal, 38f
Prostate and, 361f
Prostate inhibitors (PIs), 432-433, 434f
in combination therapy, 428f, 429f, 432f, 433f
mechanism of action of, 427f, 432f
Protein kinase C, in oncogenic mechanism of action, 66f
- Protein synthesis
anabolic, growth hormones and, management of, 351f
essential, drugs inhibiting, 385-394, 385f, 386f, 386f
also see see
anabolic, 391f, 391f
mechanism of action of, 385-386, 386f

- Prothrombin time (PT/"pro time")**
definition of, 304
warfarin action monitored by, 307
- Proton pump inhibitors, for acid-peptic disease, 526, 526f**
- Prorogon, 3, 3f**
- Protozoa, drugs for infections caused by, 456i, 457, 460-468, 460i, 462i, 464e. See also specific agents and specific infection**
- Proxipyrilene, 274i**
mechanism of action of, 271i
- Proximal convoluted tubule, transport mechanisms of, 146-146i, 145f**
- Pseudocholesterase (plasma cholinesterase)**
in ester hydrolysis, genetic factors affecting, 34
in succinylcholine metabolism, 34, 246
genotypic variations and, 416i
- Pseudomembranous colitis, ampicillin causing, 377**
- Psilocybin, abuse of, 291**
psychologic dependence
definition of, 204i, 213i, 288i
with ethanol, 214
with opioids, 281-282, 289
with sedative-hypnotics, 207, 289
- Psychomotor dysfunction, sedative-hypnotics causing, 207-208**
- Psychosomatic illness, chemical**
amphetamine abuse causing, 290
ergot alkaloids causing, 162
phenyltoline (PCP) causing, 291
craps used in, 246-248. *See also*, Antipsychotic drugs
- PT (prothrombin time/"pro time")**
definition of, 304i
- PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), 115**
- PTH (parathyroid hormone)**
action of, 369, 370f, 370i
in bone mineral homeostasis, 369, 370f, 370i
- PTT (partial thromboplastin time)**
definition of, 304i
heparin action measured with, 306
- PTU (propylthiouracil), 338-339, 340i, 342i, 346i**
as suicide inhibitor, 36
- Pulmonary blood flow, induction rate of anesthesia affected by, 231**
- Pulmonary edema**
loop diuretics for, 148-149
opioids for, 282
- Pulse therapy**
with anticancer agents, 485
with azole antifungal agents, 422
- Pupil**
adrenergic drugs affecting, 70
autonomic control of, 50i, 52, 54f
opioids affecting, 28i
sympathomimetics affecting, 80
- Pure Food and Drug Act, 42i**
- Purine analogs**
in cancer chemotherapy, 486, 486i
mechanism of action of, 427f
- Purine phosphoribosyl transferases, in antiparasitic drug mechanism of action, 456i, 457**
- Parasympathetic fibers, 49**
- PVB regimen (in cancer), 435**
- PVBs (premature ventricular beats), 131**
definition of, 119i
in digitalis toxicity, 123, 124f
hyaline pneumonia, 469i, 470, 561
antiparasitic action of, 458, 469i, 470
- Pyrazinamide, 411, 413, 414i**
- Pyrethrum, 526-527**
- Pyridines, for tuberculosis, 414i**
- Pyridostigmine, 63, 64i**
clinical uses of, 62i, 63i
for neuromuscular blockade reversal, 246
spectrum of action/pharmacokinetics of, 60i
- Pyridoxine, with isoniazid therapy, 412**
- Pyrimethamine, 406i, 561**
antiparasitic action of, 456i, 457-458, 462-464, 464i
for malaria, 460, 462
for pneumocystosis and toxoplasmosis, 463-464, 464i
- Pyrimethamine-sulfadoxine, 406i**
- Pyrimidine analogs**
in cancer chemotherapy, 486, 486i
mechanism of action of, 427f
- Pyrimidines, 420-421, 422i**
- Pyruvate-ferredoxin oxidoreductase, in antiparasitic drug mechanism of action, 456i, 457**
- metronidazole, 456i, 457, 462i**
- Psychotomimetic, phenylpiperidine (PCP) as, 291**
- QT interval, long, 131-132**
- Quantal dose-response relationship, 12, 13f**
- Quetiapine, 260, 264i**
receptor blocking actions of, 261, 261i
- Quinidine, 134-135, 134i, 561**
for arrhythmia, 134-135, 134f, 135
clinical uses/toxicity of, 135-135i
drug interactions and, 532i
digoxin and, 123, 135
metabolic clearance/enzyme induction and, 532i
mechanism of action of, 134-135, 135f
toxicity of, 135
- Quinine, for malaria, 460, 460i, 461, 561**
- Quinolones, 442i**
- Quinupristin-dalfopristin, 389, 389i**
- Rabeprozole, 536**
- Tapes**
active immunization for, 539i
passive immunization for (rabies immune globulin), 539i
- Radioactive iodine (¹³¹I), for hyperthyroidism, 339, 340i**
- Radiocontrast media, iodinated, for hyperthyroidism, 339, 339i**
- Raloxifene, 353, 356i, 370, 561**
- Ranitidine, 160, 164i**
toxicity of, 160i
- Sapranavir, 248i**
pharmacokinetics of, 245
- Scape, "date," 289**
benzodiazepines used in, 208, 289
- Rapid eye movement (REM) sleep**
definition of, 204i
sedative-hypnotics affecting, 206
- Rashes. See also Skin reactions**
macrolides causing, 288
sulfonamides causing, 404
- Rauwolfia bark, 521**
- Rauwolfia, 89, 93i**
- Raynaud's phenomenon, alpha-block-
ing drugs in management of, 90**
- Reactive depression, 269**
- Rebound hypertension, 100**
definition of, 98i
- Receptor-channel coupling, types of, 196**
- Receptor site, definition of, 11i**
- Receptor (drug), 11**
in autonomic nervous system, 48, 48i, 49i
binding to, 1
distribution affected by, 5
interactions based on, 53i
volume of distribution affected by, 22, 22f
definition of, 1i, 11i
intracellular, 15, 15f
postsynaptic, 52
definition of, 45i
receptive, 50-52
definition of, 45i, 88i
in signaling, 15-16, 15f, 16i
space, 13, 13f
definition of, 11i
uninnervated, 46
- Recurrent, in cancer chemotherapy, 385-386**
- Rectal route of drug administration, 4**
- Red cell folic, 301i**
- "Red man syndrome," 379**
- 5 α -Reductase inhibitors, 356, 356i**
- Reduction, in phase I drug metabolism, 33, 34i**
- Reentrant arrhythmia, 131**
definition of, 130i

- Reflex tachycardia, definition of, 98s
 Respiratory period, effective, 133/
 133f
 class I antiarrhythmics affecting,
 134-135, 135f
 class IV antiarrhythmics (calcium
 channel blockers) affecting,
 130, 138f
 definition of, 130f
 Respirat insulin, 361, 361f, 362f
 extent/duration of action of,
 362f
 Release inhibitors. *See also* Crome-
 tolytic; Nidocromil
 for asthma, 184, 185f, 190f
 REM sleep
 definition of, 204f
 sedative-hypnotics affecting, 20f
 Remifentanyl, 230, 230f
 pharmacokinetics of, 230f
 Renal disease
 drugs used in, 143-156, 144f. *See also*
 Diuretics
 elimination/clearance affected by,
 dosage adjustment and,
 25-26, 44f
 NSAID use and, 32f
 volume of distribution affected by,
 23
 Renal drug excretion
 acceleration of, 7, 3f
 of antimicrobial agents, 44f,
 44f
 disease affecting, dosage adjust-
 ment and, 25-26, 44f
 interactions based on, 53f
 Renal failure, anemia of, erythropoi-
 etin for, 30f
 Renal toxicity
 of aminoglycosides, 98f
 of amphotericin B, 420
 of sulfonamides, 407f
 of tetracyclines, 380f
 Renal transport mechanisms
 144-146, 145f, 146f, 147f
 diuretic subgroups and, 145f,
 146-147
 Renal tubules
 cortical collecting, transport mech-
 anisms of, 146, 147f
 distal convoluted, transport mech-
 anisms of, 146, 147f
 proximal convoluted, transport
 mechanisms of, 146-148,
 145f
 Renin
 angiotensin produced by, 165
 beta₁ agonists affecting secretion
 of, 81
 Renin-angiotensin-aldosterone re-
 sponse, in blood pressure
 maintenance, 5f
 Renshaw cells, nicotinic receptors on,
 198, 199f
 Repaglinide, 362f, 363, 364, 365/
 361
 Repolarizing current, potassium (I_{Kr}),
 132-133, 133f
 class I antiarrhythmics affecting,
 134-135, 135f
 class II antiarrhythmics affecting,
 127, 137f
 Reproductive systems, thyroid hor-
 mones affecting, 338f
 Reproductive toxicity testing, in drug
 evaluation, 40
 Rescue therapy, 480
 definition of, 477f
 cortisol/steroids, 479, 480f
 levonorello (follicle acid) in, 480,
 480f
 methylprednisolone (metrol)
 in, 479, 480f
 Reserpine, 101-102, 102f, 561
 adrenergic (noradrenergic) trans-
 mission affected by, 46f,
 47, 48, 51f
 adverse effects of, 100f, 101-102
 compensatory responses to, 100f,
 101, 101f
 for hypertension, 101-102, 102f
 parkinsonism caused by, 253
 resins, bile acid-binding, 315f, 316f,
 317f, 319f
 drug interactions and, 532f
 site of action of, 316, 316f
 Resistance (drug), 375
 to aminoglycosides, 393
 to amphotericin B, 420
 to anticancer agents, 477-480f
 to azoles, 421
 to cephalosporins, 377
 to chemotherapy, 390
 to colistin, 401
 combination therapy in, 480f
 conjugacy of, 452
 to d-dimans, 436-437f
 to fluconazole, 420
 to fluoroquinolones, 405, 406f
 to fusidic acid, 378
 to imidazole, 432
 to interferon, 411
 to lincolins, 390
 to nonnucleoside reverse transcrip-
 tase inhibitors, 431
 to penicillins, 375-376
 to pyrazinamide, 413
 to rifampin, 412
 to sulfonamides, 406
 to tetracyclines, 380f
 to trimethoprim, 406
 to vancomycin, 379
 to zalcitabine, 431
 Respiratory paralysis, neuromuscular
 blocking drugs causing,
 246
 Respiratory syncytial virus (RSV) in-
 fection
 passive immunization for (RSV
 immune globulin), 539f
 ritonavir for, 429f, 433-434
 Respiratory system
 agonist-antagonist opioids affect-
 ing, 282-283
 inhaled anesthetics affecting, 232
 neuromuscular blocking drug toxic-
 ity and, 246
 opioids affecting, 28f
 steroid hormones affecting, 338f
 Rest (vasospastic) angina, 110. *See also*
 Angina
 definition of, 109f
 Nitroglycerin, 308-309, 309f, 310f
 Retaludin, CMV
 cidofovir for, 430, 434f
 foscarnet for, 429, 434f
 foscarnet for, 429, 434f
 Reuptake, dopamine/norepinephrine
 action terminated by, 46f,
 47
 Reuptake inhibitor, definition of, 78f
 Revascularization, myocardial, 111,
 115
 definition of, 109f
 reverse transcriptase inhibitors,
 mechanism of action of, 427f
 nonnucleoside (NNRTIs),
 431-432, 434f
 in combination therapy, 428f,
 429f, 432
 nucleoside (NRTIs), 436-437, 439f
 in combination therapy, 428f,
 429f, 430, 431f
 Reverse transcriptase, aspartic acid, 32f
 Rh isomonomerization, Rh(D) immu-
 noglobulin (Rh, GAM) for,
 495f, 497, 500f, 539f
 Rheumatic fever, antimicrobial pro-
 phylaxis for, 451f
 Rhinitis, histamine in, 158
 Rh(D) immune globulin (Rh, GAM),
 497, 500f, 539f
 site of action of, 495f
 Ribavirin, 429f, 433-434, 434f
 Ribotide, antiparasitic action of, 450f
 Rifabutin
 for *M. avium* complex (MAC) in-
 fections, 414, 414f
 for tuberculosis, 414f
 Rifampin, 414f, 561
 drug interactions and, 532f
 metabolic clearance/enzyme in-
 duction and, 533
 for leprosy, 411, 414
 mechanism of action of, 427f
 for tuberculosis, 411, 412, 414f
 Rifamycin, for tuberculosis, 412,
 414f
 Rimantadine, 429f, 433, 434f
 Risedronate, 371
 Risk, of toxic effect, definition of,
 204f
 Risperidone, 260, 264f
 receptor blocking actions of, 261,
 261f
 Rivastigmine, 5f
 for presenile and senile

- Ritonavir, 432, 434
 Ruximab, 484, 486, 498
 toxicity of, 484, 485
 Riazanipia, 161, 164
 Rocuronium, 264
 autonomic effects of, 247
 Rocuronium, 177, 323, 327
 Roxypropol (fentanylpropyl), "date rape" and, 289
 "Roxy propol," 289
 Ropivacaine, 254, 256, 561
 Ropivacaine, pharmacokinetics of, 239
 Rotary pea poisoning caused by, 520
 Ronidazole, 362, 363, 365
 Rosinone, 500-507
 Roundworm (*Ascaris lumbricoides*) infection, 468-469
 drugs used in, 469
 Routes of administration, 4
 absorption affected by, 3-4
 for antimicrobial therapy, 448
 Royal jelly, toxicity of, 544
 RSV (respiratory syncytial virus) infection
 passive immunization for (RSV immune globulin), 539
 ribavirin for, 429, 433-434
 r-PA (alteplase), 308-309, 309, 310, 331
 RU 486 (mifepristone), 346, 348, 354, 356, 558
 as abortifacient, 354
 clinical uses of, 176, 346, 354
 for postcoital contraception, 352
 Rubella
 amantadine/rimantadine used in, 433
 immunization against, 539
 in children, 540
Sabal serrulata (raw palmetto), 543, 546
 Safety (drug)
 evaluation and regulation and, 39
 therapeutic index/therapeutic window and, 14, 25, 26
 St. Anthony's Fire (ergotism), 162, 163
 definition of, 157
 St. John's wort, 543, 545-546
 drug interactions and, 534, 546
 Salicylates, 322, 327. *See also* Aspirin
 drug interactions and, 572
 overdosage/toxicity of, 571
 Salicylhydroxamic acid, antiparasitic action of, 456, 457
 Salicylic acid, antiseptic/antifungal properties of, 441, 442
 Salmeterol, 83, 190
 for asthma, 82, 185, 186, 190
 Salt retention, in congestive heart failure, 136
 Salvage enzymes, 457
 definition of, 456
 SANS (sympathetic nervous system), 457
 definition of, 45
 effects of activation of, 49, 50
 Sargramin, 452-454
 P-glycoprotein inducer/inhibitor interaction and, 35
 Saralasin, 103-104, 105, 169
 for hypertension, 103-104, 105
 Sargramosin (sargoloxin)
 macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), 360, 361, 494
 definition of, 296
 Sarsaparilla, toxicity of, 544
 Saturated solution of potassium iodide, 330
 Saw palmetto, 543, 546
 Saxena, autonomic transmission affected by, 51
 SCP (stem cell factor), 300
 Schedules of controlled drugs, 246, 288
 Schistosoma (blood fluke) infection, drugs used in, 469, 471
 Schistosoma haematobium infection, drugs used in, 469, 471
 Schistosoma japonicum infection, drugs used in, 469
 Schistosoma mansoni infection, drugs used in, 469, 471
 Schizoaffective disorders, antipsychotic drugs for, 261
 Schizosporidia, for malaria, 460
 Schizophrenia
 dopamine hypothesis of, 260
 drugs used in, 261
 Seropositive, 73
 abuse of, 292, 292
 for reaction sickness, 70, 70
 Sex-gate (ephedra/Ma-huang), 543, 545
 drug interactions and, 544, 545
 toxicity of, 543, 545
 Secaleiferol (24,25-dihydroxyvitamin D), 369, 371
 Secobarbital, 708
 abuse of, 292
 as sedative hypnotic, 36
 withdrawal from, 207, 289
 Second messengers
 in central nervous system drug action, 196
 in lithium mechanisms of action, 263, 264
 in muscarinic mechanisms of action, 60
 in nitrate mechanism of action, 112
 in vasodilator peptide mechanism of action, 168, 168
 Sedation, 206
 agonist-antagonist opioids causing, 283
 antidepressants causing, 271, 271
 anxiolytic agents causing, 263
 conscious, 239
 definition of, 204
 ethanol causing, 214
 H₁ blockers causing, 159
 opioids causing, 281
 sedative-hypnotics causing, 206, 206
 excessive daytime, 207-208
 Sedative-hypnotic drugs, 204-212
 204, 208
 abuse of, 286-289, 292
 antiseizure action of, 206-207, 206, 207, 220
 mechanism of, 221
 classification/pharmacokinetics of, 204-205, 205
 clinical uses of, 207
 dependence/liability of, 207
 effects of, 206-207, 206
 abuse and, 289
 mechanism of action of, 205-206, 205
 overdose of, 208, 289, 289
 medullary depression caused by, 207, 289
 pharmacodynamics of, 206-207, 206
 tolerance to, 207
 toxicity of, 207-208, 519
 withdrawal from, 207, 289, 289
 for withdrawal management, 207, 289
 features
 antidepressants causing, 272
 antipsychotics causing, 263
 definition of, 220
 drugs used in, 219-228. *See also* Antisecretory drugs
 sedative-hypnotic withdrawal causing, 289
 types of, drug selection and, 220, 220, 220
 Selective alpha agonists, 78, 83. *See also* specific agents
 definition of, 78
 Selective beta agonists, 78, 83. *See also* specific agents
 definition of, 78
 Selective depression
 by class I antiarrhythmic drugs, 134
 definition of, 130
 Selective estrogen receptor modulators (SERMs), 350, 353, 356
 in bone mineral homeostasis, 370
 Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), 161, 270, 274
 for alcoholism, 215
 classification/pharmacokinetics of, 269, 270
 clinical uses of, 272
 definition of, 269
 drug interactions and, 273, 273, 533
 mechanism of action of, 270, 271, 271

- Sodium channels (continued)**
 antiarrhythmic effects and (class I antiarrhythmics)
 134-136, 135/
 potassium-sparing diuretics affecting, 146
- Sodium current (I_{Na}), 132-133, 133/
 class I antiarrhythmics affecting, 134-135, 135/
 mutations in, in long QT syndrome, 132**
- Sodium hypochlorite, encephalitis/infectant properties of, 441, 442**
- Sodium nitrite, for cyanide poisoning, 113**
- Sodium pump (Na^+/K^+ ATPase) in cardiac electrical activity, 133, 133/
 in cardiac glycoside mechanism of action, 121-122, 122/
 definition of, 119**
- Sodium retention, in congestive heart failure, 120**
- Sodium stibogluconate, for leishmaniasis, 464, 465**
- Sodium thiosulfate, for cyanide poisoning, 113**
- Sodium valproate, 223r. See also Valproic acid**
- Solubility (drug), 2-3, 3/
 aqueous (water), 2
 drug distribution affected by, 4-5
 induction rate of anesthesia affected by, 230, 230/
 231/
 lipid, 2-3
 of anesthetic/musclic blockers, 69**
- Solvents, industrial
 abuse of, 291
 toxicology of, 586**
- Somatostatin (somatostatin release-inhibiting hormone/SRIH), 331r, 332
 as cotransmitter, 48
 D cells producing, 359**
- Somatostatin (growth hormone), 331r, 333**
- Somatostatin release-inhibiting hormone (SRIH/somatostatin), 331r, 332
 as cotransmitter, 48
 D cells producing, 359**
- Somatomedin, 332, 334r**
- Somatropin, 333, 334r**
- Sorbitol, in poisoning management, 520**
- Sorvinide, 430**
- Sotalol, 134r, 137, 561
 clinical use/toxicity of, 137
 mechanism and effects of, 137, 137r**
- Spart receptors, 13, 13/
 definition of, 11**
- Sperfloracin, 403-406, 406r**
- Sparteine, oxidation of, genetic factors affecting, 35**
- Spasmolytic drugs, 239r, 244, 245/
 247-248, 248r
 definition of, 244r
 Spectinomycin, 397r
 clinical uses of, 396r, 397
 "Speed," abuse of, 290**
- Sphincters
 autonomic control of, 56r
 direct-acting cholinomimetics affecting, 61r**
- Spinal root, 46**
- Spindle poisons, vinblastine and vincristine as, 482**
- Spiroglactone, 149-150, 151r, 346, 346r, 355, 561
 androgen receptors inhibited by, 355
 clinical uses of, 150
 for congestive heart failure, 120, 125, 125r
 as suicide inhibitor, 36**
- Sporonticides, for malaria, 460**
- Sporozoites, drugs for infections caused by, 456, 456r**
- Squalene epoxidase, in teratogenic mechanism of action, 422**
- SRIH (somatostatin release-inhibiting hormone/somatostatin), 331r, 332
 as cotransmitter, 48
 D cells producing, 359**
- SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis), 175**
- definition of, 174r**
- SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors), 234r
 for alcoholism, 215
 classification/pharmacokinetics of, 269r, 270
 clinical uses of, 272
 definition of, 269r
 drug interactions and, 273, 273r, 533r
 mechanism of action of, 270r, 271r, 271r
 serotonin syndrome and, 273
 toxicity of, 273-273**
- Stabilizing blockade, definition of, 244r**
- Stage fright, beta-blockers for, 92r**
- Stanozolol, 354, 356r**
- Staphylococci, methicillin-resistant (MRSA), 376**
- STAT molecules, in signaling, 15f, 16**
- "Statins," clinical uses of, 317, 317r**
- Status asthmaticus, corticosteroids for, 180**
- Status epilepticus
 definition of, 220r
 drugs used in, 222
 sedative-hypnotics, 207**
- Steviolide (64T), 431, 434r**
- Steady state, definition of, 211**
- Stenocardia, pancreatic enzyme replacement for, 527**
- Stem cell factor (SCF), 300**
- Stem cell transplantation, myeloid growth factor therapy and, 300**
- Stem cells, peripheral blood (PBSCs) definition of, 296r
 myeloid growth factors affecting, 300**
- Clipped care, in hypertension, 104**
- definition of, 98r**
- Streptolysin, definition of, 439r**
- Steroids. See also Corticosteroids
 abuse of, 291-292
 for asthma, 184, 185/
 inhibitors of synthesis of, 356, 356r**
- Stervens-Johnson syndrome, nevirapine causing, 432**
- Subglottic, for leishmaniasis, 464r, 465**
- Stimulants. See also specific agent
 abuse of, 290-291, 292r
 overdose/toxicity of, 519r**
- Strawweed (Jimsonweed), toxicity of, 520r, 544r**
- STP (DOM), abuse of, 290, 292r**
- Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)
 immunization against, 539r
 resistant strains of, 376**
- Streptogramins, 389, 389r, 561
 mechanism of action of, 386, 386r**
- Streptokinase, 308-309, 309r, 310r, 561
 mechanism of action of, 308, 309/
 toxicity of, 309**
- Streptomycin, 397r
 clinical uses of, 396, 396r
 mechanism of action of, 395, 396/
 for tuberculosis, 411, 413, 414r**
- Stress incontinence, antimuscarinic drugs for, 70r, 71**
- Stroke
 antiplatelet agents for prevention of, 300
 thrombolytic agents for, 309**
- Strongyloides stercoralis (threadworm) infection, 468-469
 drugs used in, 469r
 Subacute toxicity testing, in drug evaluation, 40**
- Subcutaneous route of drug administration, 4**
- Sublingual route of drug administration, 4
 for nitroglycerin, 111, 112, 112r**
- Submucous plexus, 45**
- Substance P, 162r, 170
 in central nervous system, 200
 as cotransmitter, 46**
- Succimer (2,3-dimercaptosuccinic acid/DMSA), 512**
- Succinylcholine, 220, 223r**
- Succinylcholine, 62, 64r, 72, 248r, 562
 autonomic effects of, 247r
 mechanism of action of, 246, 246r**

- Taenia saginata* (beef tapeworm) infection, drugs used in, 469, 472
- Taenia solium* (pork tapeworm) infection, drugs used in, 469, 472
- Tamoxifen, 353, 356, 481, 484, 485, 486, 562
mechanism of action of, 351, 353
- Tanacetum parthenium* (feverfew), 543, 543
- Tapeworm (cestode) infections, drugs used in, 469, 472
- Tardive dyskinesia, 255, 262
- Target enzyme changes, in cancer chemotherapy resistance, 478
- Taxanes, in cancer chemotherapy, 482
- Tazobactam, 375, 379, 381
- 3TC (lamivudine), 429, 431, 434
- TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin), 507
- TD₅₀ (median toxic dose), 12
- TD (tetanus-diphtheria) vaccine, 539; in children, 540
- Teicoplanin, 388, 389
- Telithromycin, 69, 73
- Temazepam, 208
- Teniposide, 482, 486
- Teratogenesis
antiseizure drugs and, 222
drug testing for identification of, 40
- Teratogenic, definition of, 39
- Terazosin, 93
- Terbinafine, 422, 422
mechanism of action of, 420
- Terbutaline, 83, 190
for asthma, 82, 82, 183, 186, 190
pharmacokinetics of, 82, 185
for premature labor, 83
vascular effects of, 80
- Terfenadine, toxicity/interactions of, 159
- Testicular carcinoma, anticancer drugs for, 481
combination therapy, 485
- Tetosterones, 354, 356
in cancer chemotherapy, 486
- Tetanus
active immunization for, 539
in children, 540
passive immunization for (tetanus immune globulin), 539
- Tetanus-diphtheria (TD) vaccine, 539; in children, 540
- Tetabenamine, 255
- Tetrazine, 241, 562
pharmacokinetics of, 239
- 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), 507
- Tetracyclines, 387-388, 389; 562
antibacterial activity of, 387
classification of, 387
clinical uses of, 387
mechanisms of action of, 386, 386/
pharmacokinetics of, 387
toxicity of, 387-388
- Tetrahydrocannabinol (THC), 291
- Tetradotoxin, 562
autonomic transmission affected by, 51
- o-TG (taupiguanine), 480, 480-481, 486
sites of action of, 480
- Thalidomide, 497, 500
immunosuppressive action of, 497, 500
use of, 495, 497
- THC (tetrahydrocannabinol), 291
- Theobromine, 187, 190
- Theophylline, 187, 190
for asthma, 187, 190
for congestive heart failure, 125, 125
therapeutic window for, 25, 26/
Therapeutic index, 14
- Therapeutic response, to antimicrobial therapy, monitoring, 443
- Therapeutic window, 14, 25, 26/
Therapeutic withdrawal, with sedative-hypnotics, 289
- Thiabendazole, 469, 470-471
- Thiamin
administration of, in alcoholic/malnourished patient, 518
deficiency of, ethanol use and, 214
Thiamin transporter, in antipsychotic drug mechanism of action, 456, 458
- Thiamylal, 232-233, 234
- Thiazide diuretics, 149, 151
for congestive heart failure, 124-125, 149
drug interactions and, 533
electrolyte changes produced by, 148
for hypertension, 99, 149
reabsorption in distal convoluted tubule affected by, 146, 147, 149
- Thiazolidinediones, 362, 363, 364, 365
- Thimerosal, antiseptic/disinfectant properties of, 441, 442
- Thioamides, 338-339, 339
- Thioguanine (6-TG), 480, 480-481, 486
sites of action of, 480
- Thioriental, 206, 208, 232-233, 234
absorption/distribution of, 204, 233, 233/
clinical uses of, 207
- Thiopental riboside, antipsychotic action of, 457
- Thioridazine, 260, 264, 562
receptor blocking actions of, 261/
toxicity of, 262, 262, 263
- Thiosemicarbazones, for leprosy, 414
- Thiosulfate, for cyanide poisoning, 113
- Thiothixene, 260, 264
- Thioxanthenes, 260, 264; *See also* Antipsychotic drugs
receptor blocking actions of, 261
- Thrombomycin (Serratia *typhimurium* infection), 466-469
drugs used in, 469
- Threshold limit value (TLV) for carbon monoxide, 503
definition of, 504
- Thrombin
coumarin anticoagulants affecting, 307
heparin affecting, 306
- Thrombocytopenia
definition of, 296
megakaryocyte growth factors for, 306
sulfonylureas causing, 404
- Thromboembolism, oral contraceptive use and, 352-353
- Thrombolytic agents, 304, 305/
308-309, 309, 309, 310
- Thrombopoietin, 300, 301
- Thrombotic, 177
- Effects of, 175, 176
platelet aggregation affected by, 308
- Thrombotic, 174, 177
effects of, 175-176, 176
inhibition of, 175, 176-177, 308
synthesis of, 175, 175
- Thymosin, 498, 500
- Thyroid gland
disorders of, drugs used in, 336-337, 337, 339, 340
lithium affecting, 264
- Thyroid hormones, 337-338, 340
clinical uses of, 338
effects of, 337, 338
mechanisms of action of, 337, 338/
synthesis/transport of, 337
toxicity of, 337, 338
- Thyroid-stimulating hormone (TSH/hypothalamic), 331, 333, 337
- Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI/TSR receptor-stimulating antibody), 337
- Thyroid storm
beta-blockers for, 92
iodide salts for, 339
- Thyrotoxicosis (hyperthyroidism), 337, 338
drugs used in, 337, 338-339, 339, 340
beta-blockers, 92, 339, 339/
Thyrotropin (TSH/thyroid-stimulating hormone), 331, 333, 337
- Thyrotropic-releasing hormone (TRH), 331, 332
- Thyroxine (T₄), 337, 340
clinical uses of, 338
effects of, 337, 338

- mechanisms of action of, 337
synthesis and transport of, 227
toxicity of, 338, 339
- Tiagabine**, 223
mechanism of action of, 221
toxicity of, 223
- TiAs (transient ischemic attacks)**, antiplatelet drugs in prevention of, 308
- Ticarcillin**, 377, 380
- Ticlopidine**, 308, 310, 562
- Time-dependent killing**, across, antibiotic, 395, 449
- Timolol**, 90, 91, 91t, 93t, 143t
for arrhythmias, 136
clinical uses of, 92t, 136
for glaucoma, 92t
toxicity of, 136-137
- Tirofiban**, 308, 310
- Tissue antiseptics**, 462-463, 462t
- Tissue plasminogen activator (t-PA)**, 308-309, 309t
mechanism of action of, 302, 309t
- Tissue schizonticides**, for malaria, 460
- Tissue transplantation**, passive immunization for (immune globulin), 539
- Tizidine**, 247, 348t
mechanism of action of, 245
toxicity of, 248
- TLV (threshold limit value)**, for carbon monoxide, 505
definition of, 504
- TMP-SMZ (trimethoprim-sulfamethoxazole)**, 496t, 562
clinical uses of, 404-463
mechanism of action of, 404, 404t
for pneumocystis and toxoplasmosis, 463, 464t
toxicity of, 463
for urinary tract infection prophylaxis, 451t
- TNF- α (tumor necrosis factor- α)**, 494t
drugs inhibiting site of action of, 495t
- TNF- β (tumor necrosis factor- β)**, 492, 492t, 494t
- Tobramycin**, 397t
clinical uses of, 396, 396t
toxicity of, 397
- Tofenamide**, 134t, 135
clinical uses/toxicity of, 136
mechanism of action of, 135, 135t
- Tolazamide**, 363, 365t
- Tolazoline**, 86
pharmacokinetics of, 86
- Tolazoline**, 362t, 363, 363t, 362t
toxicity of, 363
- Tolazopride**, 255, 296t
- Tolerance (drug)**
with aerosol-emergent opioids, 263
with amphetamine, 263
definition of, 264t, 265t, 269
- with ethanol, 214
with opioids, 281, 289
with sedative-hypnotics, 207
- Tolmetate**, 422, 422t
- Tostendine**, 73t
clinical uses of, 70t, 71
- Toluene**, 506
abuse of, 292t
- Tonic-clonic seizures**
definition of, 220t
drugs used in, 220t, 222. *See also* Antiseizure drugs
- Topical route of drug administration**, 4
- Topiramate**, 220, 222, 223t
clinical uses of, 222
mechanism of action of, 221
pharmacokinetics of, 221
toxicity of, 223t
- Topoisomerase**, bacterial, fluoroquinolones affecting, 405
- Toremifene**, 353, 484, 486t
- Torsade de pointes**, 131
biprindil causing, 114
class I antiarrhythmic drugs causing, 136
magnesium for treatment of, 139
potassium channel blockers causing, 136
- Torsemide**, 148, 151t
- Total body water**, physical volume of, 5t
- Tourette syndrome**, 255
drug therapy of, 255, 256t, 261t, 262
- Tricaine**, 395
neonatal receptors and, 72
- Toxic epidermal necrolysis**, nevirapine causing, 432
- Toxic metabolism**, 36, 36t
of ethylene glycol, 215, 216t
of methanol, 215, 216t
- Toxicity**. *See also* Specific compound and Poisoning; Toxicology
selective
anesthetic chemotherapy and, 456
of bacterial cell wall synthesis inhibitors, 375
of bacterial protein synthesis inhibitors, 386
definition of, 374t
- Toxicity testing**, in drug evaluation, 40
- reproductive, 40-41
- Toxicodynamics**, 517-518
- Toxicokinetics**, 517
- Toxicology**, 504-510, 505t. *See also* Specific compound and Poisoning; Toxicity
of air pollutants, 505
definition of, 504t
of dioxins, 507
environmental (environmental pollutants), 507
definition of, 504t
of heavy metals, 511t, 512-513
of herbicides, 507
of insecticides, 506-507
occupational, definition of, 504t
or polychlorinated biphenyls (PCBs), 507
of solvents, 506
- Toxoplasmosis**, drugs used in, 456t, 463-464, 464t
- Tranexamic acid**, 310, 310t
- Transdermal route of drug administration**, 4
for nitroglycerin, 111, 112-113, 112t
- Transferases**, group, in aminoglycoside resistance, 395
- Transferrin**, iron in, 297
- Transient ischemic attacks (TIAs)**, antiplatelet drugs in prevention of, 308
- Transmembrane signaling mechanisms**, 15-16, 15t, 16t
- Transmission**, autonomic, drugs affecting, 49, 51t. *See also* Autonomic nervous system
- Transmitters**, 46-48, 46t, 198-200, 199t. *See also* Specific type
criteria for status as, 195
drugs affecting, 49, 51t
false
definition of, 98t
MAO inhibitors causing formation of, 162
ion-channels coupled to, 196, 196t
peptide, 199t, 200t
- Transputilases**, 375, 376t
definition of, 374t
- Transplantation**
immunosuppressants for, 496
passive immunization for (immune globulin), 539t
- Transport**, 2-3
- Transposition of great vessels**
definition of, 174t
- PGE₂**, used in, 176
- Transvisipromine**, 270, 274t
- Transverse transmission**, oriented by, 51t
- classifications/pharmacokinetics of**, 270t
- "Trapping"**, acceleration of excretion and, 3t
- Trapping agents**, in cancer chemotherapy resistance, 475
- Transurethral**, 481t, 484, 485, 486t, 489t
- toxicity of**, 484, 485t
- Transurethral**, 270, 274t
- classifications/pharmacokinetics of**, 270t
- mechanism of action of**, 270t, 271t, 271t
- toxicity of**, 272t
- Trematode (fluke) infections**, drugs used in, 466t, 471

- Tetracycline, drug therapy of, 255, 256
 pericarditis in, 92r, 255
- TGF α (transforming growth factor- α)
 231r, 332
- Tetramisole, 345, 345r, 346r
- Tetrazepam, 150, 151r
- Tetrazepam, in cancer chemotherapy,
 438r
- Tetrizolam, 206r
 clinical uses of, 207
 toxicity of, 208
- Tetrabenazine, 506r
- Tetrabenazine, 206
- Tetracycline, 506
- 2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid
 (2,4,5-T), 501
- Trichloroethylene (whisper) infection,
 468–469
- Triclorobenzenes, antiseptic/disinfectant
 properties of, 442, 442r
- Tricyclic antidepressants, 83r
 269–270, 269f, 274r
 autonomic transmission affected
 by, 51r, 271, 271r
 classification/pharmacokinetics of,
 269–270, 269f
 clinical uses of, 272
 definition of, 269r
 drug interactions and, 272, 272r, 273r
 genetic factors affecting oxidation
 of, 35
 mechanism of action of, 78, 271,
 271r
 overdose of, 519r
 toxicity of, 272, 519r
- Trifluoperazine, 264r
 toxicity of, 262
- Trifluoromethine, 430, 434, 434r
- Triglycerides
 atherosclerosis risk and, 314
 definition of, 314r
 drug affecting, 317r
 fatty acid derivatives, 318
- Trigone (bladder), direct-acting cholin-
 agonists affecting, 61r
- Trifluoromethyl, for parkinsonism,
 70, 70r, 264r
- Trifluoromethane (T $_3$), 337, 340r
 clinical uses of, 337
 effects of, 337, 338r
 mechanism of action of, 337
 synthesis and transport of, 227
 toxicity of, 338r
- Trifluoromethane, 71, 72r, 105r
 (see hyperventilation, 100, 105r)
- Trifluoromethyl, 405, 406r
 as antiepileptic, 403
 classification/pharmacokinetics of,
 403
 mechanism of action of, 404, 404r
 resistance to, 404
 with sulfamethoxazole (TMP),
 403, 403r, 404r, 405r
 clinical uses of, 404, 404r
 mechanism of action of, 404, 404r
 for pneumocystosis and toxo-
 plasmosis, 463, 464r
 toxicity of, 463
 for urinary tract infection pro-
 pylaxis, 451r
 toxicity of, 405
- Triptolide, 405, 406r
 clinical uses of, 404
- Triptolide, 363, 365r
- Triptolide, 73r
 clinical uses of, 70, 70r
- Trough concentrations/levels
 definition of, 21r
 therapeutic window and, 25
- Trovanoxacin, 405–406, 406r
- Trypanosomiasis, drugs used in,
 464–465, 464r
- Trypanosomiasis, in anaplas-
 tic drug mechanism of ac-
 tion, 456r, 457
- TSH (thyroid-stimulating
 hormone/thyrotropin), 331r,
 333, 337
- TSH receptor-stimulating antibody
 (thyroid-stimulating im-
 munglobulin/TSI), 337
- TSI (thyroid-stimulating immuno-
 globulin/TSI) receptor-stimulating
 antibody, 337
- Tuberculous drugs used in, 411,
 411–413, 411f–414r. See
 also specific agents
- Tubocurarine, 72, 75r, 248r, 562
 autonomic effects of, 247r
 autonomic transmission affected
 by, 51r
 mechanism of action of, 246r
 pharmacokinetics of, 245
 toxicity of, 246, 247r
- Tubulin
 colchicine affecting, 326
 in parasites, antiparasitic drug me-
 chanism of action and, 358
- Tumor necrosis factor- α (TNF- α), 494r
 drugs inhibiting, 500r
 site of action of, 495r
- Tumor necrosis factor- β (TNF- β),
 492, 493r, 494r
- Tumor's syndrome, growth hormone
 treatment in, 333
- Two-compartment model, 6, 7f
 TXA $_2$ (thromboxane A $_2$), 177r
 effects of, 175, 176r
- Type 1 diabetes, 364r
- Type 2 diabetes, 364r
- Type A nerve fibers, local anesthetics
 affecting, 240r
- Type B nerve fibers, local anesthetics
 affecting, 240r
- Type C nerve fibers, local anesthetics
 affecting, 240r
- Tyramine, 33r, 562
 autonomic transmission affected
 by, 51r
 chemistry/pharmacokinetics of, 79
- MAO inhibitor interactions and,
 273
 mode of action of, 78
- Tyrosine, in dopaminergic
 synthesis, 46r, 47r
- Tyrosine hydroxylase, in
 dopamine/acetylcholine
 synthesis, 46r, 47r
- Tyrosine kinase, in signaling, 15f, 16
- Ulcerative colitis, sulfonamides for,
 404
- Ulcers, peptic (acid-peptic disease)
 definition of, 137r
 drugs used in, 525–526, 526f
 antacids, 525, 526f
 antibiotics (*Helicobacter pylori*
 infection), 526
 antimuscarinic drugs, 71, 526f
 H $_2$ blockers, 160, 526f
 proton pump inhibitors, 526,
 526f
 sucralfate, 525–526
- NSAID-related, misoprostol for, 176
- Ultraviolet insulin, 361, 361r, 365r
 extent/duration of action of, 362f
- Underlying acid, 422r
 antiseptic/disinfectant properties
 of, 441
- Uninnervated receptors, 46
- Unopressure, clinical uses of, 176
- Unstable angina, 110. See also
 Angina
 definition of, 109r
 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for,
 308
- Urea, diuretic effects of, 150
- Uric acid
 in gout, 326, 326f
 renal tubular transport of, 148
- Uricosuric agents, 327, 327r
- Uricosuric diuretic, definition of, 144r
- Urinary acidification, in poisoning
 management, 520
- Urinary antiseptics, 440–441, 442r
- Urinary bladder
 autonomic control of, 50r
 direct-acting cholinergic agents af-
 fecting, 61r
 ganglion-blocking drugs affecting,
 72r
 muscarinic antagonists affecting, 70r
 clinical uses and, 70r, 71r
 sympathomimetics affecting, 80
- Urinary incontinence
 antimuscarinic drugs for, 70r, 71r
 sympathomimetics for, 82r, 83r
- Urinary tract infections
 antimicrobial prophylaxis for, 451r
 sulfonamides for, 404r
 trimethoprim-sulfamethoxazole
 (TMP-SMZ) for, 404r
 prophylaxis and, 451r
 urinary antiseptics for, 440–441,
 442r

- Urine volume/flow, osmotic diuretics affecting, 150
 Urofollitropin, 334f
 Urokinase, 308-309, 309f, 310f
 mechanism of action of, 308, 309f
 Urology, PGE₂ used in, 176
 Urostatil, 527
 Urticaria
 H₁ blockers for, 159
 histamine in, 155
 Uterine bleeding
 abnormal gonadal hormones in, management of, 351
 oral contraceptive use and, 352
 Uterine contractions, oxytocin affecting, 333
 Uterus
 autonomic control of, 50f
 ergot alkaloids affecting, 162, 162f, 163f
 toxicity and, 163
 ethanol affecting, 214
 prostaglandins affecting, 176
 V₂ receptors, vasopressin affecting, 151, 333
 Vaccines, 538-542, 539f
 for children, 538-540, 540f
 Vaccinia infection
 passive immunization for (vaccinia immune globulin), 539f
 ritampin for, mechanism of action of, 427f
 Valacyclovir, 429, 434f
 Valproic acid, 220, 222, 223f, 264f, 562
 for bipolar disorder, 264, 264f
 clinical uses of, 222
 mechanism of action of, 221
 pharmacokinetics of, 221
 teratogenicity of, 222
 toxicity of, 223, 223f
 Valartan, 103, 105f, 169
 Vancomycin, 379, 562
 Variant angina, 110. *See also* Angina
 definition of, 109f
 Varicella-zoster virus (VZV) infection
 active immunization for, 539f
 in children, 540f
 drugs used in, 429f, 434f
 acyclovir, 428, 429f, 434f
 amivudine, 430
 vidarabine, 430
 passive immunization for (varicella-zoster immune globulin), 539f
 Varnol, methimazole for, mechanism of action of, 427f
 Vascular resistance, peripheral, in congestive heart failure, 120
 Vascular system. *See also* Cardiovascular system; Vasodilation
 alpha-blockers affecting, 89-90, 89f
 autonomic control of, 50f
 calcium channel-blocking drugs affecting, 113
 cocaine affecting, 290
 direct-acting cholinomimetics affecting, 61-62, 61f
 ergot alkaloids affecting, 162, 162f
 toxicity and, 163
 ethanol affecting, 214, 215
 ganglion-blocking drugs affecting, 72f
 inhaled anesthetics affecting, 232
 muscarinic antagonists affecting, 70f
 nitrites affecting, 112
 nitric oxide affecting, 62, 181
 sympathomimetics affecting, 80
 Vasoactive intestinal peptide (VIP), 168f, 170
 as cotransmitter, 48
 Vasoactive peptides, 168-173, 168f.
 See also specific type
 angiotensin-converting enzyme antagonists, 168-169, 168f
 atrial natriuretic peptide (ANP), 168f, 169
 bradykinin, 168f, 169
 calcitonin gene-related peptide (CGRP), 168f, 170
 endothelins, 168f, 170
 neuropeptide Y, 168f, 170
 substance P, 168f, 170
 vasoactive intestinal peptide (VIP), 168f, 170
 Vasodilation
 alpha agonists causing, 82
 local anesthetic duration of action and, 82, 82f, 238-239
 cocaine causing, 290
 endothelins causing, 168f, 170
 ergot alkaloids causing, 163
 nicotinic receptor activation causing, 82
 sympathomimetic causing, 82, 82f
 Vasodilators
 direct-acting cholinomimetics causing, 61-62, 61f
 endothelium-derived relaxing factor causing, 61-62, 61f
 ethanol causing, 214
 histamine causing, 155
 local anesthetic toxicity and, 240f
 Vasodilators, 102-103. *See also* specific type
 adverse effects of, 109f
 for angina, 109-113
 bradykinin, 169
 calcium channel-blocking drugs, 113-114
 compensatory responses to, 103f, 102
 for congestive heart failure, 120f, 125, 125f
 coronary, definition of, 109f
 for hypertension, 102-103
 local anesthetics as, 240f
 mechanism of action of, 102, 102f
 nitrites, 111-112, 115f
 nitric oxide, 62, 181
 Vasopressin, antidiuretic hormone (ADH), 151, 151f, 333f, 333
 syndrome of inappropriate secretion of, 151
 water reabsorption controlled by, 146, 147f, 151
 Vasospastic angina, 110. *See also* Angina
 definition of, 109f
 V₂ (volume of distribution), 5, 5f, 21-22, 22f
 definition of, 21f
 Vecuronium, 72, 248f
 autonomic effects of, 247f
 pharmacokinetics of, 245
 toxicity of, 246, 247f
 Venlafaxine, 270, 274f
 classification/pharmacokinetics of, 270
 drug interactions and, 272
 mechanism of action of, 271, 271f
 toxicity of, 272
 Venodilators
 definition of, 109f
 nitrites as, 112
 Ventilation rate, induction rate of, anesthesia affected by, 230-231, 231f
 Ventilatory evaluation/support in positioning management, 312
 Ventricular fibrillation, 131, 132f
 definition of, 130f
 Ventricular function (Frank-Starling) curve, 120, 121f
 definition of, 119f
 Ventricular tachycardia, 131, 132f
 definition of, 119f, 130f
 Verapamil, 105f, 113, 115f, 134f, 562f
 for angina, 113, 115f
 for arrhythmias, 114, 134f, 135f
 effects of, 113-114, 138, 138f
 for hypertension, 103, 105f
 as P-glycoprotein inhibitor, 36
 Veratrum alkaloids, for hypertension, 99, 105f
 Very low-density lipoproteins (VLDL)
 bile acid-binding resins affecting, 316
 atherosclerotic risk and, 314
 definition of, 314f
 HMG-CoA reductase inhibitors affecting, 317
 nitric affecting, 318
 Vesameol, cholinergic transmission affected by, 46f, 47f, 51f
 Vestibular toxicity
 aminoglycosides causing, 399f
 ototoxicity causing, 387
 VP (ventricular fibrillation), 131, 132f
 definition of, 130f
 Virgin (caldesin), estrate interaction and, 113

- Vidarabine, 429c, 430
 mechanism of action of, 428f
- Vigabatrin, 220, 222, 223
 clinical uses of, 222
 mechanism of action of, 221
 pharmacokinetics of, 221
 toxicity of, 222
- Vinblastine, 482, 486
 toxicity of, 482, 485f
- Vinc alkaloids, in cancer chemotherapy, 482, 486
 cell cycle kinetics and, 478f
- Vincristine, 481, 482, 486c, 563
 toxicity of, 482, 485f
- Viomycin, for tuberculosis, 414f
- VIP (vasoactive intestinal peptide), 168f, 170
 as co-transmitter, 48
- Viral infections, drugs used in, 427-439, 434f. *See also* specific drug and specific infection
- Virilization, testosterone use in females causing, 354
- Vital functions, maintenance of in poisoned patient, 518
- Vitamin B₁₂, 298, 301
 deficiency of, 297, 298
 Vitamin D, 369-370, 371
 actions of, 369-370, 370c
 in bone mineral homeostasis, 369-370, 370c
- Vitamin D₃ (ergocalciferol), 371f
- Vitamin D₂ (cholecalciferol), 371f
- Vitamin deficiency anemia, 297
- Vitamin K
 for bleeding disorders, 310, 310f
 deficiency of, 310
 for warfarin reversal, 307, 310
- VLDL (very low-density lipoprotein)
 atherosclerosis risk and, 314
 bile acid-binding resins affecting, 316
 definition of, 314f
 HMG-CoA reductase inhibitors affecting, 317
 niacin affecting, 318
- VMA (3-methoxy-4-hydroxymandelic acid), catecholamine metabolite producing, 47
- Voltage-gated ion channels, 195-196, 196f
 definition of, 195f
- Volume of distribution (apparent), 5, 5c, 21-22, 22f
 definition of, 21f
- Vomiting
 drugs in management of, 527
 phenothiazines, 528, 527f
 serotonin antagonists, 162
 opioids causing, 281
 in poisoning management, 519
- Voncosazole, 421, 422f
- VT (ventricular tachycardia), 131, 132f
 definition of, 119c, 130f
- VZV (varicella-zoster virus) infection
 active immunization for, 539f
 in children, 540f
 drugs used in, 429c, 434f
 acyclovir, 428, 429f, 434f
 sorivudine, 430
 vidarabine, 430
 passive immunization for (varicella-zoster immune globulin), 539f
- Warfarin, 306c, 307, 310c, 563
 classification/properties of, 305, 306f
 drug interactions and, 533f
 sulfonamides and, 405
- Water
 body, physical volume of, 5f
 glucocorticoids affecting excretion of, 54f
 renal tubular reabsorption of, 146, 147f
- Water retention, in congestive heart failure, 120
- Water (aqueous) solubility, 2
- Weak acids, ionization of, 2, 3, 3f
- Weak bases
 ionization of, 2, 3, 3f
 local anesthetics as, 238
- Weight reduction
 amphetamines for, 81, 82f
 for type 2 diabetes, 364
- Wernicke-Korsakoff syndrome, 214
 definition of, 213f
- Whipworm (*Trichuris trichiura*) infection, 468-469
 drugs used in, 469f
- Wilms' tumor, anticancer drugs for, 481f
- Wilson's disease, 255-256
 drug therapy of, 255-256, 256f
 penicillamine, 256, 256c, 512
- Withdrawal state (abstinence syndrome)
 alcohol, 214, 289, 289f
 definition of, 213f
 treatment of, 215
 amphetamines, 289f, 290
 barbiturates, 289f
 benzodiazepines, 289f
 caffeine, 290
 cocaine, 289f, 290-291
 prescription drugs, 288f
- heroin, 289f
 methylphenidate, 289f
 nicotine, 290
 opiates, 282, 289-290, 289f
 treatment of, 282, 290
 sedative-hypnotic, 207, 289, 289f
 sedative-hypnotics in management of, 207, 289
- Wolfsbane (aconite), toxicity of, 544f
- Wood alcohol (methanol), 215, 216f
 ethanol for poisoning with, 215, 216f, 521f
- Wuchereria bancrofti infection, drugs used in, 469, 469f
- Xanthine oxidase, inhibition of in gout, 327, 327f
- Xylometazoline
 clinical uses of, 82f
 pharmacokinetics of, 82f
- Yellow horse (ephedra/Ma-huang), 543c, 545
 drug interactions and, 534f, 545
 toxicity of, 544f, 545
- Yohimbine, 89, 93f
 clinical uses of, 90
- Zafirlukast, 175f, 176, 177, 177f, 190, 190f
 for asthma, 177, 190, 190f
- Zalcitabine (ddC), 431, 434f
- Zaleplon, 204, 205f, 208f
 clinical uses of, 207
 dependence liability of, 207
 mechanism of action of, 206
 metabolism/excretion of, 205
- Zanamivir, 429c, 433, 434f
- Zero-order elimination, 6, 6f
 of ethanol, 213
- Zidovudine (AZT/ZVD), 430, 434f, 563
 mechanism of action of, 428, 428f, 430
- Zileuton, 175f, 176, 177, 177f, 189, 190f
 for asthma, 177, 184, 189, 190f
 Zollinger-Ellison syndrome
 definition of, 157f
 H₂ blockers for, 160
 proton pump inhibitors for, 526
- Zolpidem, 204, 205f, 208f, 563
 clinical uses of, 207
 dependence liability of, 207
 mechanism of action of, 206
 metabolism/excretion of, 205
- ZVD (zidovudine/AZT), 430, 434f, 563
 mechanism of action of, 428, 428f, 430

Notes.

Notes:

| الاسم | تاريخ النشر | الاشتراك | الوصف | القيمة |
|---|-------------|-----------|--------------------------------------|---|
| 750.00 | 2002/10/10 | عضو عسكري | د. سليمان الشاذلي د. أيمن العسكري | 1. دليل يشرح في الفحص السريري والقصة المرضية Bates' Guide to Physical Examination & History Taking, 1e (by Bickley) |
| <p>ملحة عن الكتاب: هو المرجع الكلاسيكي الدليل في مجال الفحص السريري ومهاراته وتشاول القصة المرضية واستنتاجات المريض، سوف يتم التدريس في خلاله القدرة على إنشاء السؤال الصحيح وفهم الجواب، ثم عرض الكتاب عن طريق مقاربة واضحة ومبسطة بحيث يسهل الكتاب على طلابه القدرة على فهمه، الأيمن يوضح كيفية الفحص وتنتهيته والأيسر يشرح للشذات الشائعة والتفسيرات الممكنة، يوجد في نهاية كل فصل جداول عن الشذات المختلفة تمكن الطالب من المقارنة فيما بينها، الكتاب 732 صفحة من النسخ المرتبطة ويتناول على 1200 شكل توضيحي متباين يتاحده على الطالب.</p> | | | | |

| | | | | |
|--|----------|-----------|--------------------------------------|---|
| 175.00 | 2003/1/6 | عضو عسكري | د. محمد ذاء الحاشي د. ركان القويش | 2. مع جيل دليل يشرح في الفحص السريري والقصة المرضية Bates' Pocket Guide to Physical Examination & History Taking, 3e (by Bickley) |
| <p>ملحة عن الكتاب: هذا الكتاب هو مرجع مختصر للمراجع الجديد يشرح في الفحص السريري والقصة المرضية، ومع أنه مرجع في حيزه لكنه يتناول بالشمولية بالأمثلة التي يسهلها، يعطى الكتاب على الإطار العام للمراجع الأيمن من حيث تقديمه للمعلومات بطريقة المبررين القادرين بوصفها كتيبة إجراء الفحص والقرودات الشائعة الممكنة، إنه الكتاب الأفضل من أجل مراجعة سريعة للفحص السريري، ومعالجة المريض، الكتاب 254 صفحة من النسخ العادي موزع بـ 320 شكل توضيحي متباين يتاحده على مع حاشيته.</p> | | | | |

| | | | | |
|---|----------|-------|--|---|
| 750.00 | 2003/5/1 | داخلة | د. ركان القويش د. أيمن العسكري وأخرون | 3. مسائل وأمثلة الطب الداخلي Cecil Examination of Medicine, 9e (by Anandak et al.) |
| <p>ملحة عن الكتاب: أكثر من مليون سنة خلت كان هيبوليت، "أمثلة الطب الداخلي" هو الاسم الأولي والحديث في مجال الطب الداخلي، وتلك الكتيبة المتجددة هذا التراث القيم عن طريق إرسائها لمراجع التشخيص والمعالجة الفعالية، وذلك من خلال تقديم المعلومات الأساسية والضرورية (سواءً عن التفاصيل غير اللازمة) في إطار سهل الفهم والمعالج.</p> <p>4. يصور المرجع على أفضل وجه أحدث وأرق المعلومات.</p> <p>5. يتناول كل قسم من أقسام الطب الأساسية ذات الصلة بالبحث، بحيث يغطي القارئ مراجعة موسعة لهذه العلوم التي لا بد منها قبل البدء بدراسة السريرية.</p> <p>6. يضم 400 شكل وصور من الصور، والأشكال والصور، وذلك لإعطاء المفاهيم وتسهيل التعلم.</p> <p>7. الكتاب 1029 صفحة من النسخ المتماثل يتناول على 1200 شكل توضيحي متباين يتاحده على الطالب.</p> | | | | |

| | | | | |
|--|----------|-------|---------------------|--|
| 180.00 | 2003/5/1 | داخلة | د. مبرور حسن وأخرون | 4. أسئلة متعددة الاختيارات في أمراض الأذن والأنف والحنجرة MCQs in Otorhinolaryngology |
| <p>ملحة عن الكتاب: هذا الكتاب هو مرجع مختصر للمراجع الجديد يشرح في الفحص السريري والقصة المرضية، ومع أنه مرجع في حيزه لكنه يتناول بالشمولية بالأمثلة التي يسهلها، يعطى الكتاب على الإطار العام للمراجع الأيمن من حيث تقديمه للمعلومات بطريقة المبررين القادرين بوصفها كتيبة إجراء الفحص والقرودات الشائعة الممكنة، إنه الكتاب الأفضل من أجل مراجعة سريعة للفحص السريري، ومعالجة المريض، الكتاب 254 صفحة من النسخ العادي موزع بـ 320 شكل توضيحي متباين يتاحده على مع حاشيته.</p> | | | | |

| اسم الكتاب | المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | السعر |
|---|----------------|----------|-------------|--------|
| التقييم الذاتي ومراجعة البورد لكتاب هاريسون - مبادئ الطب الباطني Harrison's Principles of Internal Medicine Pre-Test Self-Assessment & Board Review, 15e (by Saeed) | د. محمد الحسني | داخليه | 2004/2/17 | 350.00 |

لمحة عن الكتاب: إن كتاباً هذا هو من الكتب ذاتة الصبغة في مجال أئستة والمراجعة بالنسبة لطلاب الطب. وفيه الطب الباطني، والأمراض، التخصصي. لقد صمّم الكتاب وذلك لتزويد الأطباء بأداة شاملة وملائمة من أجل التقييم الذاتي والمراجعة للكتاب الباطني. وعلى الرغم من أنه يجب أن يكون مفيداً بشكل خاص للتخصص الذين يحضرون امتحان البورد الأمريكي للطب الباطني والتخصصين الذين يحضرون للنسب (إعادة الحصول على الشهادة، لا أنه مفيد أيضاً لشخصيات طبية وعلمية وممارسي طب الأسرة والأطباء الممارسين الآخرين المهتمين بالمناقشة على مستوى عالٍ من المنافسة في الطب الداخلي. الكتاب 394 صفحة من القطع الكبير يضم 40 شكل توضيحي.



| اسم الكتاب | المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | السعر |
|--|----------------|----------|-------------|--------|
| أساسيات التشخيص والعلاج Essentials of Diagnosis and Treatment, 3e (by Tierney) | د. مراد الصباغ | داخليه | 2003/8/10 | 200.00 |

لمحة عن الكتاب: يستكمل أساسيات التشخيص والعلاج كمرجع سريع خلال وجودك في الأمثلة وفي عيادتك أيضاً. - معلومات موجزة عن التشخيص والعلاج لأكثر من 500 مرض طبي - مرض واحد في كل صفحة - نصفي كافة حالات الممارسات الخارجية والدخالية - يشتمل على الأمراض الداخلية بالإضافة لاختصاصات أخرى رئيسية - لا بد منه لطلاب الطب والتخصص والممارسين والممرضات، الكتاب 498 صفحة من القطع الصغير.



| اسم الكتاب | المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | السعر |
|---|---------------------------------------|----------|-------------|--------|
| وشتون مانتول - الدليل العلاجي في الطب الباطني The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30e (by Dept of Medicine, Wash Univ) | د. محمد أحمد د. أحمد الأحمد وأخرون | داخليه | 2003/9/22 | 390.00 |

لمحة عن الكتاب: أكثر من أربعين سنة حلت كان واشنطن مانتول، الدليل العلاجي في الطب الباطني المرجع الأساسي في مجاله. ولقد كتبت هذه الطبعة لتتبع التطورات الكلاسيكية وفي الشكل سهل الاستعمال، والتأليف المنطقي لأجهزة الجسم، بالإضافة إلى التغيير الأحدث للاضطرابات الطبية الشائعة. يركز هذا الكتاب على أبرز التغييرات التي في العلاج والوقاية، وهو يعطي التماسك الواضحة اللازمة لكي تكون قادراً على تأمين الرعاية المثالية للمرضى، وذلك ضمن إطار يضمن لك الوصول السريع للمعلومات المطلوبة. الكتاب 697 صفحة من القطع الصغير.



| اسم الكتاب | المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | السعر |
|---|--------------|----------|-------------|--------|
| أوكسفورد في الطب السريري Oxford Handbook of Clinical Medicine, 5e (by Langmore) | د. طلال عطار | داخليه | 2003/12/16 | 450.00 |

لمحة عن الكتاب: إن كتاباً هذا هو من الكتب التي لا بد من أن يكون في يد كل طبيب. وعلى الطب، بغض النظر ما استطاع كتابتها هذا. ولقد، إن إعادة صياغة هذا، هذه الطبعة سوف تفي الشراء في القاعة، ولكنه من حيث أهميته ووزنه من قبل الطب التقني إلى جانب مدير الرض، لقد تمت مراجعة الكتاب كاملاً، وإضافة العديد من المصطلحات وتوسيع بعضها الآخر، بالإضافة إلى 147 التصديقات وأنها كنه فإن هذا الكتاب لا بد منه لكل الطبيب الذي يمكنه من مراجعة مرضاهم في أيديهم. الكتاب 860 صفحة من القطع الصغير ويضم 300 شكل توضيحي يتكاملها على مر من المائتين والعشرين الممراري.



| عنوان الكتاب | المؤلفين | الاختصاص | تاريخ النشر | المعر |
|---|----------------|----------|-------------|--------|
| المرجع المصور في الطب السريري Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3e (by Forstner & Jackson) | د. محمد الحشيش | داخلية | 2004/3/27 | 999 00 |
| <p>لمحة عن الكتاب: إن كتاباً هذا يعد بمثابة مرجع على تشخيص الطبقات السائدة من حيث احتوائه على 1340 من الصور الملونة التي توضح علامات وأعراضاً رئيسية شائعة. كما ألقى في الطبقة العينية، وهيكلاً من الخلايا الأساسية إلى الخلية مستخدم ما يزيد من 1500 وسيلة إيضاح بما في ذلك صور فوتوغرافية، صور تشريحية، صور إيكو، تطبيقات قلمية وديجيتل تعليمية، وبالإضافة لوسائل الإيضاح المختلفة، يغطي هذا الكتاب شروحات مفصلة مرافقة للأشكال، بالإضافة للنص موافق مختصر، كل ذلك يمثلاً تخصصاً سهل التوفيق لطلاب السريري، استكمالاً للمرجع المصور في الطب السريري.</p> <p>❖ كما تمزج مع تدرج بعد تأتته، ويتضمن بسهولة الوصول للصفحات فيه.</p> <p>❖ أو كمراجع مصور مختصر مناسب للمراجع للكثرة المتصلة في الطب الداخلي.</p> <p>الكتاب 118 صفحة من الطبعة الكسرية - حاشيتاً بتأليفه في فاخر من البلاستيك الحراري.</p> | | | | |



| عنوان الكتاب | المؤلفين | الاختصاص | تاريخ النشر | المعر |
|--|---|----------|-------------|--------|
| رولنجر، أتلانص العمليات الجراحية Zallinger's Atlas of Surgical Operations, 8e (by Zallinger) | د. محمد هيثم طه د. محمد ناصر الشارف د. محمد أبو هاشم د. محمد عز الدين المرستلي | جراحة | 2004/2/9 | 650 00 |
| <p>لمحة عن الكتاب: يتابع هذا الأطلس الواقع لشهرة المصور في هذه الطبعة الجديدة بعروض يشهد آخر التطورات في الجراحة العامة بمختلف مجالاته بالإضافة للكثير من الخصائص والتميزات التي جعلته المرجع من يدانيه، حيث بدأ بصور جديدة تماماً بالأشكال من ألتع على الطبقات السائدة. يهدف هذا الكتاب مرضياً أساسياً وبإزائياً في مكتبة الأطباء الجراحين معتمد أو متدربين، وهكذا فإنه يجمع طبياً، الدراسات العليا والباحثين في أقسام الجراحة بمختلف مستوياتهم. وهو أيضاً هام جداً للطلاب المتدربين حديثاً والممارسين الذين يريدون الأطلاع على آخر التطورات في التكنولوجيا الجراحية، أو من يرغب أن يقوم بعملية جراحية لمواصلة وإعادة تربيته بحيث تتحقق له الفائدة التي سعى، الكتاب 663 صفحة من القطع الكبير مزود بـ 4000 شكل توضيحي وتشير بتأليفه في فاخر من البلاستيك الحراري.</p> | | | | |



| عنوان الكتاب | المؤلفين | الاختصاص | تاريخ النشر | المعر |
|--|---------------|-------------|-------------|--------|
| ألفابيث الجسد Alphabet of the Body | د. وليد علقوت | علم التشريح | 2003/09/16 | 150 00 |
| <p>لمحة عن الكتاب: يتابع الكتاب بما يلي - إطار لوني واضح وموجز ولكنه مع ذلك سهل التعامل - مقارنة شمع استكشاف الفحة التشريحية فيه - توضيح تتبع على العمل - تطوير مهارات القارئ - مفردات منهجية - تأكيد على الفهم - فهم شخص الظواهر، أيضاً يعتمد الكتاب على ترجمة حرفية سهلة ومبسطة وكاملة إلى اللغة العربية مع حل مفيد ومفيد بالكتابة العربية والإنجليزية مع سهولة على الطالب فهم والاستيعاب.</p> <p>❖ الكتاب 44 صفحة من الطبعة الكبير مزود بـ عدد كبير جداً من الأشكال التوضيحية المرفقة بالحل.</p> | | | | |




| عنوان الكتاب | المؤلفين | الاختصاص | تاريخ النشر | المعر |
|---|---|------------|-------------|--------|
| المرجع في الفيزيولوجيا الطبية (فايزتون) Textbook of Medical Physiology, 4e (by Guyton) | د. محمد الرقابي د. هادي منصور أ. واثقون | فيزيولوجيا | 2003/09/16 | 150 00 |
| <p>لمحة عن الكتاب: هذا المرجع مع الكتاب الأفضل عالمياً في مجال الفيزيولوجيا الطبية، إنه شامل في محتواه ومع ذلك فهو مختصر بشكل يتواءم مع الأطلال والدراس غير المتفرقة، يحتوي الكتاب أيضاً على أحدث أبحاث وأبحاث في الفيزيولوجيا الرئيسية والتي نشر أساساً لديهم الأمراض واضعراً والأمراض ومن ثم العلاج.</p> <p>❖ الكتاب 1096 صفحة من الطبعة الكبير مزود بـ 880 شكل توضيحي وتشير بتأليفه في فاخر من البلاستيك الحراري.</p> | | | | |




Notes:

| السعر | تاريخ النشر | الأشياء | المؤلفون | عنوان الكتاب | صورة الكتاب |
|--|-------------|----------|-------------------|--|---|
| | 1997 | طب أطفال | د. محمود فتح الله | هاريت لين The Harriet Lane Handbook, 10e (by Johns Hopkins University) |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: أكثر من 50 سنة تلت كان هاريت لين، وما يزال المرجع المختار لأطبباء الأطفال على نطاق العالم بأسره. إن كتابنا يحتوي فقط على القسم الأهم من المرجع الأصلي وهو الأدوية. إن أي طبيب أطفال يقوم بوصف الأدوية للأطفال ومعالجتهم لا بد له من كتاب هاريت لين، لكي يحصل على أفضل وأحدث وأوثق المعلومات.</p> <p>❖ الكتاب 336 صفحة من القطع الصغير، ومتميز بتغليف عاشر.</p> | | | | | |

| السعر | تاريخ النشر | الأشياء | المؤلفون | عنوان الكتاب | صورة الكتاب |
|--|-------------|----------|------------------|--|---|
| 150.00 | 1997 | طب أطفال | د. محمد فتح الله | مئة سؤال وسؤال في طب الأطفال، الجزء الأول |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: يضم الكتاب مجموعة رائعة ومشهورة من الأسئلة الشائعة في مجال طب الأطفال، والتي تلقى الأهمية أولاً على صياغة المختصين. هذا الكتاب هو خيرة 3000 عاماً لأستاذ الدكتور فتح الله في اختصاص طب الأطفال.</p> <p>❖ الكتاب 182 صفحة من القطع المتوسط، بتغليف متميز وعاشر.</p> | | | | | |

| السعر | تاريخ النشر | الأشياء | المؤلفون | عنوان الكتاب | صورة الكتاب |
|--|-------------|----------|------------------|---|---|
| 150.00 | 1997 | طب أطفال | د. محمد فتح الله | مئة سؤال وسؤال في طب الأطفال، الجزء الثاني |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: يضم الكتاب مجموعة رائعة ومشهورة من الأسئلة الشائعة في مجال طب الأطفال، والتي تلقى الأهمية أولاً على صياغة المختصين. هذا الكتاب هو خيرة 3000 عاماً لأستاذ الدكتور فتح الله في اختصاص طب الأطفال.</p> <p>❖ الكتاب 152 صفحة من القطع المتوسط، بتغليف متميز وعاشر.</p> | | | | | |

| السعر | تاريخ النشر | الأشياء | المؤلفون | عنوان الكتاب | صورة الكتاب |
|--|-------------|----------|------------------|-------------------------|---|
| 300.00 | 2001 | طب أطفال | د. محمد فتح الله | جوانا الجسم عند الأطفال |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: يعتبر موضوع النمو والشواهد في طب الأطفال من المواضيع الهامة والمحبوبة جداً، وهناك يشارك الأستاذ الدكتور فتح الله (الاستشاري في الأمراض الشائعة عند الأطفال) إلى هذا الموضوع بكل دقة وإتقان.</p> <p>❖ الكتاب 328 صفحة من القطع المتوسط، بتغليف متميز وعاشر.</p> | | | | | |

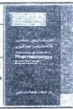
| المصدر | تاريخ النشر | الترجمة | المؤلفون | عنوان الكتاب | |
|---|-------------|---------|-----------------|---|---|
| 150.00 | 2004/4/22 | عربية | د. حسان الشاذلي | 150 مشكلة في تخطيط القلب الكهربائي 150 ECG Problems, 2e (by Hampton) |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: إن كتاب 150 مشكلة في تخطيط القلب الكهربائي، يوزع القارئ بمشاكل سريرية مقدمة في صورة حالات بسيطة مع تخطيط القلب الزماني. تركز الأمثلة المصنفة على التفسير السريري للنتائج وتحليل تعاليجها كما يجب فعله. - توجد إشارات مرجعية في كامل الكتاب تفضل محدثاته بكتاني - تخطيط القلب الكهربائي البشري - و - تخطيط القلب الكهربائي في الممارسة العملية. - تم ترتيب المشاكل بشكل متدرج حسب الصعوبة. - مناسب تماماً لكل ذي علاقة بتفسير تخطيط القلب. - مجموعة جيدة من 150 تخطيط ذي الاتجاهات الإثنى عشر، وذلك كي يستفيد منها في الممارسة السريرية.</p> <p>الكتاب 312 صفحة من القطع الصغير.</p> | | | | | |

| المصدر | تاريخ النشر | الترجمة | المؤلفون | عنوان الكتاب | |
|--|-------------|---------|---------------------------------|--|---|
| 100.00 | 2004/4/4 | عربية | د. محمد حارم سحوت د. حسان حش | تخطيط القلب الكهربائي البشري The ECG Made Easy, 6e (by Hampton) |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: إن كتاب تخطيط القلب الكهربائي البشري، يتناول تخطيط القلب الكهربائي إلى التعرف البسيط والدقيق على نماذج التخطيط الطبية والكشافة. ويتكبد من البداية إلى النهاية على المساعدة والتطبيق العملي فإن هذه العملية المعقدة تثبت أنها لا تقدر بشيء لكل الطالب الطبي والمعالين في مجال الرضعة الصحية. والذين يحتاجون إلى مستوى أساسي وواضح من المعرفة لتخطيط القلب الكهربائي.</p> <p>• تذكير جديد على تخطيط القلب الكامل ذو الاتجاهات الإثنى عشر.</p> <p>• تحديد كامل للنوع مع إضافة شروحات أكثر شمولية. • قسم جديد على الاختبار الذاتي.</p> <p>• الكتاب 150 صفحة من القطع الصغير ويحتوي على 140 شكل توضيحي.</p> | | | | | |

| المصدر | تاريخ النشر | الترجمة | المؤلفون | عنوان الكتاب | |
|---|--------------|---------|---------------|---|---|
| *** | يعتمد قريباً | عربية | د. محمد الحسن | تخطيط القلب الكهربائي في الممارسة العملية in Practice, 4e by Hampton The ECG |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: إن كتابنا هذا هو كتاب ذو توجه سريري يوضح للشراء كيفية استعمال تخطيط القلب الكهربائي في تشخيص المرضى الصغار بأمراض قلبية. وهذا كل فصل ياتبعه موزعة عن قصة المرضي وحصه السريري، وذلك لمساعدة الطبيب في تخطيطه لاختبار استعمال ال ECG بالكل والفصل شوية.</p> <p>• الكتاب 436 صفحة من القطع الصغير ويوزع 193 شكل توضيحي.</p> | | | | | |

| المصدر | تاريخ النشر | الترجمة | المؤلفون | عنوان الكتاب | |
|--|--------------|---------|-------------------------------|---|---|
| *** | يعتمد قريباً | عربية | د. نائل علان د. مازن بعلاب | بطاقات تخطيط القلب الكهربائي The ECG Cards, 3e (by Lippman WW) |  |
| <p>لمحة عن الكتاب: مجموعة كبيرة من بطاقات تخطيط القلب الكهربائي العملية، والتي تنظم دائماً وأبداً من المعلومات. وذلك لسهولة من السجلات تخطيط القلب إلى تفسير تخطيط القلب ذي الاتجاهات 12، يتميز بصفحة ممتدة على خطوط مبطنة مما يساعد في إضاح تفسير التخطيط الصحيح.</p> <p>• الكتاب 144 صفحة من القطع الصغير ويوزع 100 شكل توضيحي بتعليق فآخر.</p> | | | | | |

| المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | المصدر | عنوان الكتاب |
|---|----------|-------------|--------|--|
| أ.د. خالد حسن | أدوية | يتمتع قريبا | --- | المراجع والمراجعين علم الأدوية للأمتحان ومراجعة المورد Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review, 10e (By Trevor) |
| <p>لمحة عن الكتاب: هو أفضل مراجع الأدوية الأساسية ميسراً على أستاذ العام - تم تنظيم المحتوى بحيث يلائم الطريقة المثبتة في معظم مراجع الأدوية المستخدمة - يحتوي على أكثر من 1500 سؤال وجواب مشابهة لما يرد في امتحان (1981:1).</p> <p>❖ الكتاب 662 صفحة من القطع المتوسط بتجليد غادر.</p> | | | | |



| المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | المصدر | عنوان الكتاب |
|--|--------------|-------------|--------|---|
| د. محمد أبو غابر | دراسة توليفة | يتمتع قريبا | --- | مراجعة المراجعة العامة Smith's General Urology, 10e (By Tanaghe) |
| <p>لمحة عن الكتاب: هذا الكتاب الموجه والأساسي يغطي كلاً من العلوم الأساسية والمعرفة السريرية اللازمة لتشخيص ومعالجة الأمراض الولية، يركز هذا الكتاب على علمي التشريح والخلل للسبيل البولي، بالإضافة إلى العمليات، الفسيولوجيا، الفيزيولوجيا المرضية، الموجودات السريرية، التشخيص التفريقي والمعالجة.</p> <p>❖ الكتاب 757 صفحة يحتوي على 400 شكل من القطع المتوسط بتجليد غادر.</p> | | | | |



Notes:

| عنوان الكتاب | المؤلفون | الاختصاص | تاريخ النشر | السعر |
|---|--------------------------|----------|---|--------|
| الأمراض الباطنية، الطب سؤال وجواب مع التشخيص Surgery - 1401 SBO's with Referenced Laboratory Answers | د. مصطفى النور وأخرون | جراحة | 1992/1/6 إضافة طبع بتاريخ 2004/5/10 | 250.00 |
| لمحة عن الكتاب: مجموعة من 1400 سؤال وجواب في اختصاصات الجراحة الباطنية مع تعليقات وشروحات على كل إجابة. * الكتاب 272 صفحة من القطع المتوسط. | | | | |



| | | | | |
|---|-----------------------------------|-----|-------------|-----|
| أساسيات امراض الأذن والأنف والحنجرة، جراحة الرأس والعنق Essential Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 3e (by Lee) | د. هادي الكرعي، د. جهاد اليوسف | أذن | يصدر قريباً | --- |
| لمحة عن الكتاب: مرجع سريع لأشيع الأمراض والأضطرابات في أمراض الأذن والأنف والحنجرة، جراحة الرأس والعنق. إنه الخيار الأول لشخصي الأمراض، الأذن، والأطباء الممارسين، وأيضا لطالب الطب المتدربين. المرجع مزود بعدد كبير من الصور الشعاعية والأشكال والمداول المختلفة. | | | | |
| * الكتاب 1832 صفحة يحتوي على 267 شكل من القطع المتوسط. | | | | |



| | | | | |
|---|-------------------------|--------|-------------|-----|
| الوجيز في الاختصاصات السريرية Oxford Handbook of Clinical Specialties, 4e (by Collier) | د. محمد حناوي وأخرون | طب عام | يصدر قريباً | --- |
| لمحة عن الكتاب: دليل في الطب من كتاب هذا جميع الاختصاصات الطبية تدريباً: التوليد والنسائية، طب الأطفال، الطب النفسي، الرعاية الأولية، الأذن، العينية، الجلدية، التخدير، الجراحة العظمية والعضوي، وغير ذلك. إنه عبارة عن عشرة كتب في كتاب واحد. وإليها فله يد من أفضل الكتب الطبية. | | | | |
| * الكتاب 852 صفحة من القطع الصغير مزدوج 64 شكل كوشيمي ومميز بتعليق فخر من البليستيك التعريزي. | | | | |



| | | | | |
|--|-------------------------------|--------|-------------|-----|
| 250 حالة في الطب السريري Cases in Clinical Medicine, 3e (by Waqar 250) | د. بشر التوشني د. محمد دقة | داخلية | يصدر قريباً | --- |
| لمحة عن الكتاب: مجموعة من الحالات القصيرة عرضية حسب الاختصاص السريري، وهي تركز على الصفات التشخيصية الرئيسية للأضطرابات والأمراض. يظهر هذا الكتاب من أقوى وأكثر الكتب شهرة في مجال الحالات السريرية، كما أنه ملائم جداً لمن يستخدمون USMLE و PLAB و MRCP. | | | | |
| * الكتاب 651 صفحة يحتوي على 82 شكل من القطع الصغير بتعليق فخر. | | | | |



| | | | | |
|--|---------------------------|-----------|-----------|--------|
| الدليل في الفحص السريري (CD) A Guide to Physical Diagnosis | د. أيمن السمكري وأخرون | فحص سريري | 2003/7/30 | 250.00 |
| لمحة عن الكتاب: يعد هذا البرنامج الإلكتروني الأول من نوعه في العالم العربي. يتضمن الترجمة الكاملة لمرجع متخصص في التشخيص الفيزيائي مع صورته وأشكاله ودراسه. ولكن الأمر الأكثر أهمية فيه هو إظهاره على الفيديو الفحص السريري لتقافة لراعي الصحة، حيث قام كبار أساتذة الجامعة بإجراء الفحص السريري لشخص سليم. | | | | |
| * الفحص، حميد بالصور الواضح. | | | | |



Notes: